

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Cirugía**



**TESIS DOCTORAL**

**Estudio comparativo entre enfermos trasplantados de páncreas-riñón  
simultáneo en diálisis peritoneal frente a hemodiálisis**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE

DOCTOR PRESENTADA POR

**Alberto Alejandro Marcacuzco Quinto**

Directores

**Alejandro Manrique Municio**

**Luis Carlos Jiménez Romero**

**Enrique Moreno González**

**Madrid, 2017**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN  
EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS**

**Departamento de Cirugía**



**ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE ENFERMOS  
TRASPLANTADOS DE PÁNCREAS-RIÑÓN SIMULTÁNEO  
EN DIÁLISIS PERITONEAL FRENTE A HEMODIÁLISIS**

**TESIS DOCTORAL**

**Alberto Alejandro Marcacuzco Quinto**

**Madrid, 2016**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN  
EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS**

**Departamento de Cirugía**



**ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE ENFERMOS  
TRASPLANTADOS DE PÁNCREAS-RIÑÓN SIMULTÁNEO  
EN DIÁLISIS PERITONEAL FRENTE A HEMODIÁLISIS**

**Alberto Alejandro Marcacuzco Quinto**

**Directores:**

**Prof. Alejandro Manrique Municio**

**Prof. Luis Carlos Jiménez Romero**

**Prof. Enrique Moreno González**

**Madrid, 2016**







## Informe del Director de la Tesis Doctoral

<b>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre del Doctorando</b>	Alberto Alejandro Marcacuzco Quinto
<b>Título de la Tesis</b>	Estudio comparativo entre enfermos trasplantados de páncreas-riñón simultáneo en diálisis peritoneal frente a hemodiálisis.
<b>Facultad o Centro</b>	Facultad de Medicina – Universidad Complutense de Madrid

<b>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre Completo</b>	Alejandro Manrique Municio
<b>Centro al que pertenece en la actualidad</b>	Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina – Universidad Complutense de Madrid. Plaza de Ramón y Cajal s/n. 28040-Madrid. Hospital Universitario 12 de Octubre
<b>D.N.I</b>	03456974-M
<b>e-mail</b>	amanriqu@ucm.es

	<b>VALORACIÓN DE LA TESIS</b>			
	<b>Muy Buena</b>	<b>Buena</b>	<b>Suficiente</b>	<b>Deficiente</b>
<b>Originalidad</b>	X			
<b>Definición Objetivos</b>	X			
<b>Metodología</b>	X			
<b>Relevancia Resultados</b>	X			
<b>Discusión / Conclusiones</b>	X			

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

La tesis doctoral desarrollada es de enorme importancia en un tema crucial como es el trasplante de páncreas-riñón simultáneo. La introducción repasa de forma amplia y profunda toda la literatura relevante en este campo. Los objetivos están dirigidos a dar respuesta a la hipótesis de trabajo. La muestra de estudio es amplia y puede considerarse muy adecuada para analizar los objetivos planteados. Los resultados obtenidos son de una extraordinaria relevancia. La discusión expone de forma clara los puntos en común y las diferencias con los datos publicados en la literatura. Las conclusiones que se extraen exponen con claridad y de forma concisa los resultados relevantes del trabajo, los cuales se pueden considerar de enorme utilidad para la práctica clínica.

**Fdo.: Dr. Alejandro Manrique Municio**





### Informe del Director de la Tesis Doctoral

<b>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre del Doctorando</b>	Alberto Alejandro Marcacuzco Quinto
<b>Título de la Tesis</b>	Estudio comparativo entre enfermos trasplantados de páncreas-riñón simultáneo en diálisis peritoneal frente a hemodiálisis.
<b>Facultad o Centro</b>	Facultad de Medicina – Universidad Complutense de Madrid

<b>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre Completo</b>	Luis Carlos Jiménez Romero
<b>Centro al que pertenece en la actualidad</b>	Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina – Universidad Complutense de Madrid. Plaza de Ramón y Cajal s/n. 28040-Madrid. Hospital Universitario 12 de Octubre
<b>D.N.I</b>	4537200-J
<b>e-mail</b>	luiscarj@ucm.es

	<b>VALORACIÓN DE LA TESIS</b>			
	<b>Muy Buena</b>	<b>Buena</b>	<b>Suficiente</b>	<b>Deficiente</b>
<b>Originalidad</b>	X			
<b>Definición Objetivos</b>	X			
<b>Metodología</b>	X			
<b>Relevancia Resultados</b>	X			
<b>Discusión / Conclusiones</b>	X			

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

La tesis realizada por Alberto Alejandro Marcacuzco Quinto, con el título “Estudio comparativo entre enfermos trasplantados de páncreas-riñón simultáneo en diálisis peritoneal frente a hemodiálisis” reúne en cuanto a originalidad, metodología y diseño las condiciones necesarias para ser presentada ante un tribunal para su evaluación, siendo las conclusiones obtenidas de gran interés para su aplicación en el ámbito clínico.

**Fdo.:** Dr. Luis Carlos Jiménez Romero





### Informe del Director de la Tesis Doctoral

<b>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre del Doctorando</b>	Alberto Alejandro Marcacuzco Quinto
<b>Título de la Tesis</b>	Estudio comparativo entre enfermos trasplantados de páncreas-riñón simultáneo en diálisis peritoneal frente a hemodiálisis.
<b>Facultad o Centro</b>	Facultad de Medicina – Universidad Complutense de Madrid

<b>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre Completo</b>	Enrique Moreno González
<b>Centro al que pertenece en la actualidad</b>	Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina – Universidad Complutense de Madrid. Plaza de Ramón y Cajal s/n. 28040-Madrid.
<b>D.N.I</b>	359490-T
<b>e-mail</b>	emorenog@salud.madrid.org

	<b>VALORACIÓN DE LA TESIS</b>			
	<b>Muy Buena</b>	<b>Buena</b>	<b>Suficiente</b>	<b>Deficiente</b>
<b>Originalidad</b>	X			
<b>Definición Objetivos</b>	X			
<b>Metodología</b>	X			
<b>Relevancia Resultados</b>	X			
<b>Discusión / Conclusiones</b>	X			

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Don Alberto Alejandro Marcacuzco Quinto, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo “Estudio comparativo entre enfermos trasplantados de páncreas-riñón simultáneo en diálisis peritoneal frente a hemodiálisis”, que a nuestro juicio reúne las condiciones necesarias para optar al Grado de Doctor.

**Fdo.: Dr. Enrique Moreno González**



# **DEDICATORIA**

---





A GONZALO Y LETIZIA, porque son las personitas  
que me inspiran a seguir siempre adelante.



# **AGRADECIMIENTOS**

---



Al Dr. Enrique Moreno González, Catedrático Emérito de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid y director del Instituto de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital Universitario 12 de Octubre, por enseñarme que sólo trabajando con pasión, dedicación y esfuerzo podemos alcanzar nuestros objetivos.

Al Dr. Luis Carlos Jiménez Romero, Profesor Titular de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de la Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital Universitario 12 de Octubre, por sus continuas enseñanzas durante mis años de formación como residente de cirugía en el hospital, y por su constante apoyo en la realización de esta tesis doctoral.

Al Dr. Alejandro Manrique Municio, Profesor asociado de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid y Facultativo Adjunto de la Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital Universitario 12 de Octubre, por haberme permitido ser parte de su entorno y brindarme su amistad, por enseñarme a ser exigente conmigo mismo dentro y fuera del quirófano, por despertar en mí el interés en la investigación clínica y por ayudarme en la realización de trabajos que han sido plasmados en publicaciones en revistas médico-quirúrgicas, complementando así mi desarrollo personal, profesional y académico.

A todos los miembros del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales (médicos adjuntos, residentes, enfermeras, auxiliares, celadores y personal administrativo) que han contribuido en mi formación académica, apoyándome en todo momento y por haber estado atentos a la evolución de este trabajo.

Al Dr. Agustín Gómez de la Cámara y en especial a Don David Lora Pablos, de la Unidad de Estadística y Epidemiología Clínica del Hospital Universitario 12 de Octubre, por su gran ayuda en el análisis estadístico de esta tesis.

Gracias a todas las personas que ayudaron directa e indirectamente en la realización de esta tesis doctoral.

Finalmente, a mi familia por estar siempre a mi lado, por su comprensión por el tiempo dedicado en la realización de esta tesis doctoral y por animarme siempre a seguir adelante.

Muchas gracias a todos.

“Cree a aquellos que buscan la verdad,  
duda de los que la encuentran”

André Gide





# **ABREVIATURAS**

---



- AAO: Actividad de amilasa en orina
- ACVA: Accidente cardio-vascular agudo
- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- AGD: Arteria gastroduodenal
- AGI: Arteria gástrica izquierda
- AHP: Arteria hepática propia
- AI: Arteria iliaca
- AMI: Arteria mesentérica inferior
- AMS: Arteria mesentérica superior
- Anti-Hbc: Anticuerpo contra el antígeno core del virus de la hepatitis B.
- Anti-Hbs: Anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.
- ATG: Globulina antitimocítica
- ATP: Adenosín trifosfato
- CD : Cluster of differentiation
- CMV: Citomegalovirus
- CyA: Ciclosporina
- DCCT: Diabetes control and complications trial
- DM: Diabetes mellitus
- DP: Diálisis peritoneal
- DPCA: Diálisis peritoneal continua ambulatoria
- DPCC: Diálisis peritoneal cíclica continua
- DPI: Diálisis peritoneal intermitente

- DPM: Diálisis peritoneal con marea
- DPN: Diálisis peritoneal nocturna
- ECG: Electrocardiograma
- EEUU: Estados Unidos
- ELPT: Enfermedad linfoproliferativa postrasplante
- ERC: Enfermedad renal crónica
- FDA: Food and drug administration
- FID: Fosa ilíaca derecha
- Hb: Hemoglobina
- HbA1c: Hemoglobina glicosilada
- HD: Hemodiálisis
- HLA: Human leukocyte antigen
- HTA: Hipertensión arterial
- HTK: Histidina-triptofano-ketoglutarato
- HR: Hazard ratio
- IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- Ig: Inmunoglobulina
- IL: Interleukina
- IMC: Índice de masa corporal
- IMS: Inmunosupresión
- IPTR: International páncreas transplant registry
- ITU: Infección del tracto urinario

- IV: Intravenoso
- MMF: Micofenolato mofetilo
- MP: Membrana peritoneal
- mTOR: mechanistic target of rapamycin
- Na: Sodio
- NGSP: National glicohemoglobin standarized program
- OMS: Organización mundial de la salud
- ONT: Organización nacional de trasplante
- OPTN: Organ procurement and transplantation network
- pCO<sub>2</sub>: Presión parcial de dióxido de carbono
- PVC: Presión venosa central
- P25: Percentil 25
- P75: Percentil 75
- RM: Resonancia magnética
- SGF: Silica gel fraction
- SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- SNC: Sistema nervioso central
- SPSS: Statistical package for the social sciences.
- SRTR: Scientific renal transplant registry
- TA: Tensión arterial
- TAC: Tomografía axial computarizada
- TAS: Tensión arterial sistólica

- TBC: Tuberculosis
- TCE: Traumatismo cráneo-encefálico
- TPA: Trasplante pancreático aislado
- TPDR: Trasplante pancreático después del renal
- TPRS: Trasplante pancreático-renal simultáneo
- Tx: Trasplante
- UCI: Unidad de cuidados intensivos
- UNOS: United network for organ sharing
- USA: United States of America
- VEB: Virus de Epstein-Barr
- VHB: Virus hepatitis B
- VHC: Virus hepatitis C
- VHS: Virus herpes simple
- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
- VMS: Vena mesentérica superior
- VMI: Vena mesentérica inferior
- VVZ: Virus varicela zoster
- 6-MP: Mercaptopurina

# ÍNDICE

---





## ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN .....	V
SUMMARY .....	VII

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Diabetes.....	3
1.1.1 Definición de diabetes .....	3
1.1.2 Clasificación: tipos de diabetes mellitus.....	4
1.1.2.1 Diabetes mellitus tipo 1.....	4
1.1.2.2 Diabetes mellitus tipo 2.....	4
1.1.2.3 Diabetes gestacional.....	5
1.1.2.4 Otros.....	5
1.1.3 Epidemiología.....	6
1.1.3.1 Incidencia y prevalencia mundial.....	6
1.1.3.2 Incidencia y prevalencia en España.....	7
1.1.4 Historia natural de la diabetes mellitus.....	8
1.1.5 Complicaciones agudas de la diabetes.....	9
1.1.5.1 Cetoacidosis diabética.....	9
1.1.5.2 Coma hiperosmolar.....	10
1.1.5.3 Hipoglucemia.....	10
1.1.6 Complicaciones crónicas.....	10
1.1.6.1 Retinopatía diabética y pérdida de visión.....	10
1.1.6.2 Neuropatía periférica.....	11
1.1.6.2.1 Polineuropatía distal.....	12
1.1.6.2.2 Mononeuropatía.....	12
1.1.6.3 Neuropatía autonómica.....	12
1.1.6.3.1 Neuropatía autonómica cardiovascular.....	12
1.1.6.3.2 Neuropatía gastrointestinal.....	13
1.1.6.3.3 Neuropatía genitourinaria.....	13
1.1.6.4 Complicaciones cardiovasculares.....	13
1.1.6.4.1 Cardiopatía isquémica.....	14
1.1.6.4.2 Enfermedad vascular periférica.....	14

1.1.6.4.3	Enfermedad cerebro-vascular.....	15
1.1.6.5	Nefropatía diabética y fracaso renal.....	15
1.1.7	Terapia renal sustitutiva en la nefropatía diabética.....	16
1.1.7.1	Indicaciones de la diálisis.....	17
1.1.7.2	Métodos de diálisis.....	18
1.1.7.2.1	Hemodiálisis.....	18
1.1.7.2.1.1	Complicaciones de la hemodiálisis.....	20
1.1.7.2.2	Diálisis peritoneal.....	22
1.1.7.2.2.1	Indicaciones y contraindicaciones.....	24
1.1.7.2.2.2	Modalidades de la diálisis peritoneal.....	25
1.1.8	Opciones terapéuticas de la diabetes.....	27
1.1.8.1	Tratamiento insulínico intensivo.....	27
1.1.8.2	Trasplante de islotes.....	28
1.1.8.3	Trasplante de páncreas.....	29
1.2	Trasplante de páncreas.....	29
1.2.1	Historia del trasplante de páncreas.....	29
1.2.2	Candidatos a trasplante de páncreas.....	31
1.2.3	Indicaciones y tipos de trasplante pancreático.....	31
1.2.4	Contraindicaciones absolutas y relativas del Trasplante pancreático.....	35
1.2.5	Evaluación de los candidatos a trasplante pancreático.....	37
1.2.6	Evaluación de los donantes de páncreas.....	37
1.2.6.1	Criterios de aceptación y exclusión.....	37
1.2.6.2	Donantes de páncreas por asistolia controlada.....	41
1.2.6.3	Donante vivo de páncreas.....	43
1.2.6.4	Mantenimiento de los donantes.....	44
1.2.6.5	Técnicas de extracción pancreática.....	45
1.2.6.5.1	Extracción estándar.....	45
1.2.6.5.2	Extracción rápida.....	46
1.2.7	Soluciones de preservación del injerto pancreático.....	46
1.2.8	Técnica del trasplante de páncreas.....	48
1.2.8.1	Reconstrucción venosa del injerto.....	48
1.2.8.2	Reconstrucción arterial del injerto.....	49
1.2.8.3	Técnicas de derivación exocrina del páncreas.....	49

1.2.8.4	Técnica del implante del injerto pancreático asistido por robot.....	51
1.2.9	Cuidados peri y posoperatorios.....	51
1.2.9.1	Monitorización del injerto.....	53
1.2.10	Inmunosupresión.....	54
1.2.10.1	Introducción.....	54
1.2.10.2	Terapia de inducción.....	55
1.2.10.2.1	Globulina antitimocítica equina.....	55
1.2.10.2.2	Globulina antitimocítica de conejo.....	56
1.2.10.2.3	OKT3.....	56
1.2.10.2.4	Antagonistas de la IL-2R.....	56
1.2.10.2.5	Alemtuzumab.....	57
1.2.10.2.6	Experiencia en terapia de inducción.....	58
1.2.10.3	Terapia de mantenimiento.....	58
1.2.10.3.1	Corticoides.....	58
1.2.10.3.2	Azatioprina.....	59
1.2.10.3.3	Micofenolato mofetilo.....	59
1.2.10.3.4	Ciclosporina A.....	60
1.2.10.3.5	Tacrolimus.....	61
1.2.10.3.6	Inhibidores m-TOR.....	62
1.2.10.4	Pautas actuales de inmunosupresión en el trasplante páncreas-riñón simultáneo (PRS).....	63
1.2.11	Complicaciones postrasplante de páncreas.....	64
1.2.11.1	Incidencia de las complicaciones y asociación a la pérdida del injerto.....	64
1.2.11.2	Incidencia y causas de pérdida del injerto pancreático.....	65
1.2.11.3	Complicaciones quirúrgicas.....	67
1.2.11.3.1	Trombosis del injerto pancreático.....	67
1.2.11.3.2	Complicaciones vasculares tardías.....	69
1.2.11.3.3	Infecciones intraabdominales.....	70
1.2.11.3.4	Fístulas del injerto pancreático-duodenal.....	71
1.2.11.3.5	Pancreatitis del injerto.....	73
1.2.11.3.6	Pseudoquistes pancreáticos.....	75
1.2.11.3.7	Fístulas pancreáticas.....	75

1.2.11.3.8 Hemorragia.....	76
1.2.11.4 Complicaciones urológicas.....	77
1.2.11.4.1 Hematuria.....	77
1.2.11.4.2 Complicaciones uretrales.....	78
1.2.11.4.3 Infecciones urinarias de repetición.....	78
1.2.11.4.4 Disfunción miccional posoperatoria.....	78
1.2.11.5 Infecciones postrasplante.....	78
1.2.11.5.1 Infecciones bacterianas.....	79
1.2.11.5.2 Infecciones fúngicas.....	80
1.2.11.5.3 Infecciones virales.....	80
1.2.11.6 Rechazo del injerto.....	81
1.2.11.6.1 Respuesta inmune y tipos de rechazo.....	81
1.2.11.6.2 Incidencia del rechazo pancreático.....	82
1.2.11.6.3 Diagnóstico del rechazo pancreático.....	82
1.2.11.6.4 Repercusión del rechazo sobre la función endocrina y exocrina y pérdida del injerto.....	85
1.2.11.6.5 Tratamiento del rechazo.....	86
1.2.11.7 Disfunción del injerto.....	86
1.2.11.7.1 Fallo primario del injerto.....	86
1.2.11.7.2 Función endocrina retardada del injerto.....	87
1.2.11.7.3 Disfunción tardía del injerto.....	88
1.2.11.7.4 Hipoglucemia.....	88
1.2.11.8 Recurrencia autoinmune de la diabetes después del trasplante.....	89
1.2.12 Supervivencia del enfermo y causas de mortalidad.....	90
1.2.13 Tumores de novo postrasplante.....	91
1.2.13.1 Enfermedad linfoproliferativa postrasplante.....	92
1.2.13.2 Tumores de novo no linfoproliferativos.....	92
1.2.14 Supervivencia del injerto.....	93
1.2.15 Complicaciones médicas y quirúrgicas a largo plazo.....	94
1.2.16 Efectos del trasplante de páncreas sobre las complicaciones de la diabetes.....	95
1.2.16.1 Nefropatía diabética.....	95
1.2.16.2 Retinopatía diabética.....	95

1.2.16.3	Neuropatía diabética.....	96
1.2.16.4	Enfermedad cardiovascular.....	96
1.2.17	Calidad de vida postrasplante de páncreas.....	98
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN, HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>101</b>
2.1	Justificación.....	103
2.2	Hipótesis.....	104
2.3	Objetivos.....	105
<b>3.</b>	<b>PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>107</b>
3.1	Planteamiento metodológico del estudio.....	109
3.1.1	Diseño del estudio.....	109
3.1.2	Lugar del estudio.....	109
3.1.3	Periodo del estudio.....	109
3.2	Población del estudio.....	109
3.2.1	Criterios de inclusión.....	110
3.2.2	Criterios de exclusión.....	110
3.3	Muestra del estudio.....	111
3.4	Definición de las variables de los grupos de estudio y técnicas de medida.....	111
3.4.1	Manejo de los donantes.....	111
3.4.1.1	Selección de los donantes.....	111
3.4.1.2	Características de los donantes.....	113
3.4.1.2.1	Edad, sexo, peso y talla de los donantes.....	113
3.4.1.2.2	Causas de muerte de los donantes.....	113
3.4.1.2.3	Estancia en UCI.....	113
3.4.1.2.4	Hipotensión y parada cardíaca.....	114
3.4.1.2.5	Administración de drogas vasoactivas.....	114
3.4.1.2.6	Funciones hemostásica, renal y pancreática.....	114
3.4.1.2.7	Serología viral.....	114
3.4.1.2.8	Transfusión de hemoderivados.....	115
3.4.1.3	Obtención del injerto.....	115
3.4.1.3.1	Valoración del injerto pancreático.....	115

3.4.1.3.2	Extracción pancreática en el donante.....	115
3.4.1.3.3	Preparación del injerto en banco.....	123
3.4.2	Manejo de los receptores.....	125
3.4.2.1	Selección de los receptores y protocolo de estudio.....	125
3.4.2.2	Características preoperatorias de los receptores.....	125
3.4.2.2.1	Edad, sexo, peso y talla de los receptores.....	125
3.4.2.2.2	Presencia de hipertensión arterial y necesidades de insulina.....	126
3.4.2.2.3	Indicación de trasplante pancreático.....	126
3.4.2.2.4	Diálisis y transfusiones pretrasplante.....	127
3.4.2.2.5	Complicaciones de la diabetes pretrasplante.....	127
3.4.2.2.6	Compatibilidad del grupo sanguíneo y HLA entre el donante y receptor.....	127
3.4.2.2.7	Serología viral.....	127
3.4.2.2.8	Laboratorio.....	127
3.4.2.3	Manejo del tiempo perioperatorio.....	128
3.4.2.3.1	Manejo perioperatorio del receptor.....	128
3.4.2.3.2	Anestesia.....	128
3.4.2.3.3	Necesidades transfusionales durante la intervención quirúrgica.....	129
3.4.2.3.4	Técnica quirúrgica en el receptor.....	129
3.4.2.3.5	Duración de la intervención.....	135
3.4.2.3.6	Profilaxis antibiótica peri y posoperatoria.....	136
3.4.2.3.7	Anticoagulación peri y posoperatoria.....	137
3.4.2.4	Manejo del periodo posoperatorio.....	137
3.4.2.4.1	Supervivencia del paciente.....	137
3.4.2.4.2	Supervivencia del injerto.....	138
3.4.2.4.3	Mortalidad.....	138
3.4.2.4.4	Estancia hospitalaria.....	138
3.4.2.4.5	Tratamiento médico. Inmunosupresión.....	138
3.4.2.4.6	Laboratorio y otras pruebas complementarias.....	141
3.4.2.4.7	Complicaciones quirúrgicas. Causas de reintervención.....	141
3.4.2.4.7.1	Vasculares: arteriales y venosas.....	142

3.4.2.4.7.2	Infecciones quirúrgicas.....	142
3.4.2.4.7.3	Fístulas anastomóticas.....	142
3.4.2.4.7.4	Pancreatitis del injerto.....	142
3.4.2.4.7.5	Pseudoquiste.....	142
3.4.2.4.7.6	Fístula pancreática.....	142
3.4.2.4.7.7	Hemorragia.....	143
3.4.2.4.8	Causas de pérdida del injerto.....	143
3.4.2.4.9	Complicaciones urológicas.....	143
3.4.2.4.9.1	Hematuria.....	143
3.4.2.4.9.2	Infecciones urinarias de repetición.....	143
3.4.2.4.9.3	Pancreatitis por reflujo.....	143
3.4.2.4.9.4	Litiasis vesicales.....	144
3.4.2.4.10	Conversión de derivación.....	144
3.4.2.4.11	Rechazos.....	144
3.4.2.4.11.1	Rechazo agudo.....	144
3.4.2.4.11.2	Rechazo crónico.....	144
3.4.2.4.12	Retrasplante.....	144
3.4.2.4.13	Intervenciones quirúrgicas postrasplante.....	144
3.4.2.4.14	Causas de mortalidad y supervivencia del enfermo.....	145
3.5	Análisis estadístico.....	145
3.5.1	Estadística descriptiva.....	145
3.5.2	Estadística analítica.....	145
3.5.2.1	Análisis de supervivencia.....	145
3.5.2.2	Análisis bivariante.....	145
3.5.2.3	Análisis multivariante.....	146
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>147</b>
4.1	Análisis descriptivo y bivariante.....	149
4.1.1	Homogeneidad de la muestra.....	149
4.1.1.1	Distribución de los trasplantes por año.....	149
4.1.2	Características de los donantes.....	150
4.1.2.1	Sexo y edad de los donantes.....	150
4.1.2.2	IMC de los donantes.....	152



4.1.2.3	Causas de éxitus de los donantes.....	154
4.1.2.4	Estancia en UCI de los donantes.....	155
4.1.2.5	Situación hemodinámica de los donantes.....	156
4.1.2.6	Datos analíticos de los donantes en el momento de la extracción.....	158
4.1.2.7	Serología CMV.....	159
4.1.3	Características de los receptores.....	160
4.1.3.1	Edad y sexo de los receptores.....	160
4.1.3.2	IMC de los receptores.....	160
4.1.3.3	Año de diabetes, dosis de insulina y meses de diálisis pre-trasplante de los receptores.....	162
4.1.3.4	Antecedentes personales y morbilidad asociada pre-trasplante.....	163
4.1.3.5	Datos de laboratorio de la función pancreática y renal pre-trasplante.....	164
4.1.3.6	Serología CMV del receptor y estatus serológico frente al CMV.....	165
4.1.4	Características del proceso quirúrgico.....	167
4.1.4.1	Variables de la extracción de órganos y de la perfusión pancreática y renal.....	167
4.1.4.2	Características del implante pancreático.....	168
4.1.4.3	Anticoagulación peri-operatoria.....	169
4.1.5	Evolución postrasplante pancreático.....	171
4.1.5.1	Estancia hospitalaria, seguimiento y Supervivencia del paciente y del injerto.....	171
4.1.5.2	Régimen de inmunosupresión.....	172
4.1.5.3	Análisis de los parámetros de laboratorio.....	173
4.1.6	Complicaciones quirúrgicas y causas de reintervención.....	175
4.1.6.1	Infecciones quirúrgicas.....	175
4.1.6.2	Absceso abdominal.....	177
4.1.6.3	Episodios de hiperamilasemia.....	178
4.1.6.4	Pancreatitis del injerto.....	179
4.1.6.5	Hemorragia.....	180
4.1.6.6	Fístulas duodenales.....	181

4.1.6.7	Trombosis del injerto pancreático.....	183
4.1.6.8	Rechazo.....	185
4.1.6.9	Reintervención por obstrucción y evisceración.....	186
4.1.6.10	Reingresos y pérdida de injertos.....	186
4.1.6.11	Retrasplante, trasplantectomía y éxitus.....	187
4.1.6.12	Mortalidad postrasplante pancreático.....	189
4.1.6.13	Intervenciones quirúrgicas postrasplante.....	190
4.2	Análisis de supervivencia.....	192
4.3	Análisis de la supervivencia del paciente mediante un modelo ajustado de regresión de Cox.....	196
4.3.1	Características del donante.....	196
4.3.2	Características del receptor.....	197
4.3.3	Características del procedimiento quirúrgico.....	198
4.3.4	Manejo y evolución postrasplante.....	198
4.3.5	Modelo multivariable de regresión de Cox.....	199
4.4	Análisis de la supervivencia del injerto pancreático mediante un modelo ajustado de regresión de Cox.....	201
4.4.1	Características del donante.....	201
4.4.2	Características del receptor.....	202
4.4.3	Características del procedimiento quirúrgico.....	203
4.4.4	Manejo y evolución postrasplante.....	204
4.4.5	Modelo multivariable de regresión de Cox.....	205
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>211</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>237</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>241</b>



# **RESUMEN**

---



# **ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE ENFERMOS TRASPLANTADOS DE PÁNCREAS-RIÑÓN SIMULTÁNEO EN DIÁLISIS PERITONEAL FRENTE A HEMODIÁLISIS.**

## **Introducción**

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica que agrupa a un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por la hiperglucemia y aparece cuando el organismo no puede producir suficiente insulina o no puede usar la insulina eficazmente. Esta enfermedad se asocia con graves complicaciones que aumentan la morbilidad y la mortalidad de los enfermos que la sufren. El riesgo de desarrollar una nefropatía aumenta con los años de evolución de la enfermedad. La progresión de esta complicación se caracteriza por la aparición de uremia, síndrome nefrótico y la necesidad de tratamiento mediante diálisis o la realización de un trasplante renal.

Existen diversos métodos de diálisis, actualmente los más utilizados son: la hemodiálisis (HD) y la diálisis peritoneal (DP). Tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal son tratamientos dirigidos a sustituir la función renal pero no curan la insuficiencia renal. Estos tratamientos aumentan la calidad de vida del paciente y le permiten vivir más tiempo. El único tratamiento que puede curar al paciente es el trasplante renal.

Para tratar la diabetes tipo 1 existen tres modalidades terapéuticas, que son la administración exógena de insulina y el restablecimiento de la función de las células  $\beta$  mediante un trasplante de páncreas o un trasplante de islotes pancreáticos. Hoy en día, el trasplante de páncreas es una técnica aceptada en todo el mundo, consiguiéndose con éste el estado euglucémico insulino-independiente con normalización de la HbA1c. No obstante, este procedimiento no está exento de complicaciones, algunas de ellas asociadas al fallecimiento

del enfermo. Actualmente, el trasplante simultáneo de páncreas y riñón es el tratamiento de elección para los pacientes con DM tipo 1 que presentan insuficiencia renal terminal.

En cuanto a la modalidad de diálisis pre-trasplante y su impacto en los resultados del trasplante páncreas-riñón simultáneo no hay consenso acerca de qué tipo de diálisis se asocia con mejores resultados, lo que significa que las modalidades de diálisis podrían ser muy similares, después de ajustar las características del paciente y la experiencia del centro. La comparación de supervivencia entre hemodiálisis y diálisis peritoneal continúa siendo motivo de controversia, especialmente porque la información proviene de registros y estudios observacionales.

### **Objetivos**

Los objetivos de este trabajo fueron: a) realizar un análisis comparativo entre las variables del grupo A (hemodiálisis) y el grupo B (diálisis peritoneal); b) identificar y analizar los factores de riesgo que puedan determinar una menor supervivencia del paciente y del injerto pancreático; c) determinar las complicaciones posquirúrgicas en el trasplante de páncreas-riñón y el impacto de las mismas sobre la supervivencia.

### **Pacientes y métodos**

Se ha realizado un estudio de cohorte, con recogida de la información de forma retrospectiva, compuesto por pacientes con nefropatía diabética en diálisis, que recibieron un trasplante de páncreas-riñón simultáneo (TPRS) y que previamente al trasplante habían recibido hemodiálisis (grupo A) frente a diálisis peritoneal (grupo B). La muestra en este estudio fue de 164 trasplantes simultáneos de páncreas-riñón y se han estudiado las variables del donante, del receptor, del periodo perioperatorio y de la evolución postrasplante. Además, se construyó un modelo multivariante de regresión de *COX* para evaluar la supervivencia del paciente y del injerto pancreático.

## Resultados

Se ha realizado un total de 171 TPRS, de los cuales 7 han sido en estadio pre-diálisis, por lo que la muestra de nuestro estudio lo constituyen 164 casos. El grupo de diálisis peritoneal estuvo compuesto por 98 pacientes y el grupo de hemodiálisis por 66 pacientes.

En el grupo A, la edad media del donante fue de 28,5 años, mientras que en el grupo B fue de 29 años, sin observar diferencias estadísticamente significativas. El IMC del total de los donantes de la muestra fue de  $23,72 \pm 3,7$  (16,2-35,1) kg/m<sup>2</sup>. Obtuvimos un IMC medio de  $24,06 \pm 3,03$  (17,9-35,1) kg/m<sup>2</sup> en el grupo A y de  $23,22 \pm 2,81$  (16,2-29,3) kg/m<sup>2</sup> en el grupo B. En la tabla 1, se muestra las características de los donantes.

TABLA 1. *Características del donante*

	Muestra	HD	DP	p
<b>Mujer</b>	53 (32,3%)	31 (31,6%)	22 (33,3%)	0,81
<b>Episodios de hipotensión</b>	71 (43,3%)	42 (42,9%)	29 (43,9%)	0,89
<b>Parada cardiaca</b>	20 (12,2%)	14 (14,3%)	6 (9,1%)	0,31
<b>Dopamina</b>	38 (23,2%)	23 (23,5%)	15 (22,7%)	0,91
<b>Transfusión de hemoderivados</b>	44 (29,3%)	30 (31,9%)	14 (25%)	0,36
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	$0,79 \pm 0,24$	$0,80 \pm 0,24$	$0,78 \pm 0,22$	0,58
<b>Glucemia (mg/dl)</b>	$145 \pm 42$	$147 \pm 41$	$148 \pm 34$	0,94
<b>Amilasa (UI/L)*</b>	106 [55-209]	107 [55-208]	106 [56-213]	0,93



La edad media del receptor en el grupo A fue de  $38,8 \pm 7,9$  (25-66) años, mientras que en el B fue de  $39,1 \pm 6,9$  (25-55) años, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos de estudio. El IMC del total de los receptores de la muestra fue de  $23,7 \pm 3,7$  (16,7-40,2) kg/m<sup>2</sup>. Obtuvimos un IMC medio de  $23,4 \pm 3,8$  (16,7-40,2) kg/m<sup>2</sup> en el grupo A y de  $24,3 \pm 2,4$  (17,7-32,4) kg/m<sup>2</sup> en el grupo B, sin diferencia significativa al comparar los grupos. El resto de las características de los receptores, se muestran en la tabla 2.

TABLA 2. *Características del receptor.*

	<b>Muestra</b>	<b>HD</b>	<b>DP</b>	<b>p</b>
<b>Mujer</b>	66 (40,2%)	37 (37,8%)	29 (43,9%)	0,42
<b>Tiempo DM (años)</b>	$23,6 \pm 7,5$	$23 \pm 7,3$	$24,3 \pm 7,8$	0,3
<b>HTA</b>	152 (92,7%)	92 (93,9%)	60 (90,9%)	0,47
<b>Cardiopatía</b>	50 (30,5%)	33 (33,7%)	17 (25,8%)	0,28
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	$7,4 \pm 2,3$	$6,88 \pm 2,0$	$8,3 \pm 2,5$	<b>0,00</b>
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	$12,4 \pm 1,6$	$12,7 \pm 1,6$	$11,9 \pm 1,4$	<b>0,01</b>
<b>HbA1c (%)</b>	$8 \pm 1,3$	$8 \pm 1,4$	$8,2 \pm 1,2$	0,47

La derivación de la secreción exocrina se realizó a la vejiga urinaria en 58 casos (35,4%) y al intestino delgado en 106 (64,6%). Al comparar el tipo de derivación exocrina en ambos grupos tampoco hallamos diferencias significativas. El porcentaje de los injertos perdidos que presentaron infecciones en el grupo de hemodiálisis fue de 59,1% y en el de diálisis peritoneal fue de 40,9%, sin encontrarse diferencias significativas. Las reintervenciones por pancreatitis se realizaron en 8 casos: 4 en el grupo de hemodiálisis y 4 en el grupo de diálisis peritoneal. (Tabla 3)

TABLA 3. *Características del procedimiento quirúrgico.*

	<b>Muestra</b>	<b>HD</b>	<b>DP</b>	<b>p</b>
<b>Celsior</b>	119 (72,6%)	71 (72,4%)	48 (72,7%)	0,96
<b>Isquemia fría páncreas (min)</b>	518,6 ± 114	517 ± 110	520,8 ± 120,7	0,83
<b>Derivación intestinal</b>	106 (64,6%)	66 (67,3%)	40 (60,6%)	0,37
<b>Infecciones</b>	117 (71,3%)	68 (69,4%)	49 (74,2%)	0,5
<b>Pancreatitis</b>	44 (27%)	29 (29,9%)	15 (22,7%)	0,31
<b>Hemorragia</b>	31 (18,9%)	21 (21,4%)	9 (15,2%)	0,31
<b>Fístula</b>	15 (9,1%)	6 (6,1%)	9 (13,6%)	0,10
<b>Trombosis</b>	24 (14,6%)	14 (14,3%)	10 (15,2%)	0,87

La supervivencia global del paciente fue del 90,2%, mientras que la supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años fue del 95,1%, 92,4% y 92,4%, respectivamente. La supervivencia global del injerto fue del 68,3%, mientras que la supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años fue del 79,5%, 76% y 69,5%, respectivamente.

No hubo relación entre el tipo de diálisis previa al trasplante y la supervivencia del paciente y del injerto pancreático.

### **Conclusiones**

Las características del donante y del receptor no influyen en la supervivencia del injerto ni del paciente cuando se comparan ambas modalidades de diálisis previa. Por otro lado, no hubo diferencias entre la modalidad de diálisis previa al trasplante y la supervivencia del injerto y del paciente.



# SUMMARY

---



# **COMPARATIVE STUDY OF PERITONEAL DIALYSIS VERSUS HEMODIALYSIS IN PATIENTS WITH SIMULTANEOUS PANCREAS - KIDNEY TRANSPLANT.**

## **Introduction**

Diabetes Mellitus is a chronic disease that brings together a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia and occurs when the body cannot produce enough insulin or cannot use insulin effectively. This disease is associated with serious complications that increase the morbidity and mortality of patients who suffer from it. The risk of developing nephropathy increases with the time of evolution of the disease. The progress of this complication is characterized by the appearance of uremia, nephrotic syndrome and the need for treatment with dialysis or kidney transplantation.

There are various methods of dialysis, currently the most used are: hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD). Both hemodialysis and peritoneal dialysis are treatments aimed at replacing renal function but neither of them cure kidney failure. These treatments increase the quality of life of patients and let you live longer. The only treatment potentially curative is the renal transplantation.

There are three therapeutic modalities for the treatment of type 1 diabetes, which are exogenous insulin administration and restoring the function of  $\beta$  cells by means of either pancreas or pancreatic islet transplantation. At present, pancreas transplantation is an accepted technique worldwide, able to achieve an euglycemic insulin-independent state for the patient and HbA1c normalization. However, this procedure is not without complications, some of them associated with the death of the patient. Currently, simultaneous pancreas-kidney transplantation is the treatment of choice for patients with type 1 diabetes mellitus and end-stage renal disease.

As for the type of transplant pre-dialysis and its impact on simultaneous pancreas-kidney (SPK) transplant outcome, there is no consensus regarding which type of dialysis is associated with better results, which means that the modalities of dialysis could be very similar, after adjusting for patient characteristics and the experience of the center. Comparison of survival between groups of patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis remains controversial, especially because the information comes from records and observational studies.

### **Objectives**

The objectives of this study were: a) to carry out a comparative analysis between the variables in group A (hemodialysis) and group B (peritoneal dialysis); b) to identify and analyze the risk factors that can determine a lower patient and pancreatic graft survival; c) to determine the distribution of post-surgical complications in pancreas-kidney transplantation and their impact on survival.

### **Patients and methods**

We performed a cohort study, collecting retrospective information regarding patients suffering from diabetic nephropathy on dialysis, who received simultaneous pancreas-kidney transplantation and had received hemodialysis (group A) vs. peritoneal dialysis (group B) prior to transplantation. The sample in this study was 164 simultaneous pancreas-kidney transplants and studies the variables concerning the donor, the recipient, the perioperative and post-transplant evolution. In addition, a multivariate Cox regression model was built to evaluate patient survival and pancreatic graft survival.

## Results

We performed a total of 171 SPK transplants, out of which 7 had been in pre-dialysis stage, so our study sample is made up 164 cases. The peritoneal dialysis group consisted of 98 patients and the hemodialysis group consisted of 66 patients.

In group A, the mean donor age was 28.5 years, while in group B was 29 years, with no statistically significant differences observed. Donor BMI in the complete sample was  $23,72 \pm 3,7$  (16,2 to 35,1) kg/m<sup>2</sup>. We obtained a mean BMI of  $24,06 \pm 3,03$  (17,9 to 35,1) kg/m<sup>2</sup> in group A and  $23,22 \pm 2,81$  (16,2 to 29,3) kg/m<sup>2</sup> in group B. In Table 1, summarizes donors characteristics.

TABLE 1. *Donors characteristics*

	Total	HD	PD	p value
<b>Female gender</b>	53 (32,3%)	31 (31,6%)	22 (33,3%)	0,81
<b>Hypotension</b>	71 (43,3%)	42 (42,9%)	29 (43,9%)	0,89
<b>Cardiac arrest</b>	20 (12,2%)	14 (14,3%)	6 (9,1%)	0,31
<b>Dopamine</b>	38 (23,2%)	23 (23,5%)	15 (22,7%)	0,91
<b>Transfusion</b>	44 (29,3%)	30 (31,9%)	14 (25%)	0,36
<b>Creatinine (mg/dl)</b>	$0,79 \pm 0,24$	$0,80 \pm 0,24$	$0,78 \pm 0,22$	0,58
<b>Glycemia (mg/dl)</b>	$145 \pm 42$	$147 \pm 41$	$148 \pm 34$	0,94
<b>Amylase (UI/L)*</b>	106 [55-209]	107 [55-208]	106 [56-213]	0,93

The average recipient age in group A was  $38,8 \pm 7,9$  (25-66) years, while in B it was  $39,1 \pm 6,9$  (25-55) years, with no significant differences between the two study groups. Receptor BMI in the complete sample was  $23,7 \pm 3,7$  (16,7 to 40,2) kg/m<sup>2</sup>. We obtained a



mean BMI of  $23,4 \pm 3,8$  (16,7 to 40,2)  $\text{kg/m}^2$  in group A and  $24,3 \pm 2,4$  (17,7 to 32,4)  $\text{kg/m}^2$  in group B without significant difference when comparing both groups. The remaining receptor characteristics, are outlined in table 2.

TABLE 2. *Receptors characteristics*

	<b>Total</b>	<b>HD</b>	<b>PD</b>	<b>p value</b>
<b>Female gender</b>	66 (40,2%)	37 (37,8%)	29 (43,9%)	0,42
<b>Time of diabetes (years)</b>	$23,6 \pm 7,5$	$23 \pm 7,3$	$24,3 \pm 7,8$	0,3
<b>HTA</b>	152 (92,7%)	92 (93,9%)	60 (90,9%)	0,47
<b>Cardiovascular disease</b>	50 (30,5%)	33 (33,7%)	17 (25,8%)	0,28
<b>Creatinine (mg/dl)</b>	$7,4 \pm 2,3$	$6,88 \pm 2,0$	$8,3 \pm 2,5$	<b>0,00</b>
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	$12,4 \pm 1,6$	$12,7 \pm 1,6$	$11,9 \pm 1,4$	<b>0,01</b>
<b>HbA1c (%)</b>	$8 \pm 1,3$	$8 \pm 1,4$	$8,2 \pm 1,2$	0,47

Exocrine drainage of the graft was performed to the bladder in 58 cases (35,4%) and to the enteric in 106 (64,6%). When comparing the rate of exocrine drainage technique in both groups no significant differences were found. The rate of infection among the cases of grafts loss in hemodialysis group was 59,1% and 40,9% in the peritoneal dialysis group; with no significant differences found either. 8 patients required a relaparotomy due to pancreatitis: 4 in the hemodialysis group and 4 in the group of peritoneal dialysis. (Table 3)

The overall patient survival was 90.2%, while the actuarial survival at 1, 3 and 5 years was 95,1%, 92,4% and 92,4%, respectively. The overall graft survival was 68,3%, while the actuarial survival at 1, 3 and 5 years was 79,5%, 76% and 69,5%, respectively.

There was no relationship between the type of dialysis prior to the transplant and patient and pancreatic graft survival.

TABLE 3. *Characteristics of the surgical procedure*

	<b>Total</b>	<b>HD</b>	<b>PD</b>	<b>p value</b>
<b>Celsior</b>	119 (72,6%)	71 (72,4%)	48 (72,7%)	0,96
<b>Cold ischemia time (min)</b>	518,6 ± 114	517 ± 110	520,8 ± 120,7	0,83
<b>Enteric drainage</b>	106 (64,6%)	66 (67,3%)	40 (60,6%)	0,37
<b>Infection</b>	117 (71,3%)	68 (69,4%)	49 (74,2%)	0,5
<b>Pancreatitis</b>	44 (27%)	29 (29,9%)	15 (22,7%)	0,31
<b>Bleeding</b>	31 (18,9%)	21 (21,4%)	9 (15,2%)	0,31
<b>Anastomotic dehiscence</b>	15 (9,1%)	6 (6,1%)	9 (13,6%)	0,10
<b>Thrombosis</b>	24 (14,6%)	14 (14,3%)	10 (15,2%)	0,87

## Conclusions

Donor and recipient characteristics do not have a significant impact on either graft or patient survival when both pre-transplant dialysis modalities are compared. Furthermore, there were no difference in graft or patient survival between groups receiving either dialysis modality prior to transplantation.



## **1. INTRODUCCIÓN**



## 1.-INTRODUCCIÓN

### 1.1. DIABETES

#### 1.1.1. DEFINICIÓN DE DIABETES

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad crónica que agrupa a un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por la hiperglucemia y aparece cuando el organismo no puede producir suficiente insulina o no puede usar la insulina eficazmente. La cifra diagnóstica de hiperglucemia ha cambiado a lo largo de los años según se ha ido conociendo mejor la relación entre los niveles elevados de glucosa en sangre y las complicaciones de la enfermedad. En 2014, el Comité de Expertos de la Asociación Americana de la Diabetes revisó los criterios para el diagnóstico, cribado, prevención, clasificación y tratamiento de la diabetes mellitus <sup>(1)</sup>. (Tabla 1).

---

TABLA 1. *Criterios para el diagnóstico de Diabetes Mellitus.*

---

- Hemoglobina glicosilada  $\geq 6,5$  %.
  - El test debe realizarse en un laboratorio que use un método certificado por el National Glicohemoglobin Standarized Program (NGSP) y estandarizado según el ensayo Diabetes Control and Complication Trial.
  - Determinación de glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl. El ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante por lo menos ocho horas.
  - Glucemia plasmática  $\geq 200$  mg/dl, a las dos horas después del test de tolerancia oral a la glucosa (con 75 mg de glucosa).
  - Glucemia plasmática  $\geq 200$  mg/dl en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia (poliuria, polidipsia y pérdida no explicada de peso) o crisis de hiperglucemia.
- 

Una cifra diagnóstica de DM con cualquiera de estos test (salvo si hay síntomas de hiperglucemia o hiperglucemia grave) ha de confirmarse mediante una segunda determinación, preferentemente con el mismo test.

En determinadas circunstancias, como hemoglobinopatías o situaciones con recambio de hematíes alterado (gestación, anemia ferropénica, hemólisis), el diagnóstico debe hacerse sólo con los criterios de glucemia.

### **1.1.2. CLASIFICACIÓN: TIPOS DE DIABETES MELLITUS**

La DM puede clasificarse en cuatro categorías clínicas:

#### **1.1.2.1. Diabetes mellitus tipo 1**

La diabetes tipo 1, anteriormente llamada insulino-dependiente, se caracteriza por la destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas, provocando una deficiencia absoluta de insulina. Este tipo se manifiesta en el 5-10% de los casos, siendo más frecuente en los jóvenes, aunque se puede presentar a cualquier edad. En la mayoría de estos pacientes la destrucción de las células  $\beta$  se debe a un mecanismo autoinmune, siendo ésta la diabetes tipo 1A y sin tratamiento insulínico estos pacientes desarrollan cetoacidosis y fallecen. En una minoría de los enfermos con diabetes tipo 1 no se observa un mecanismo autoinmune demostrable, clasificándose como “diabetes tipo 1 idiopática” o tipo 1B. Además se han implicado factores genéticos y ambientales en el origen de esta enfermedad, con influencia de agentes infecciosos <sup>(2)</sup>.

El proceso es insidioso a lo largo de los años, pudiendo aparecer en este tiempo una serie de marcadores que indican el daño de las células  $\beta$ . Así aparecen anticuerpos anti-isletos, anti-insulina, anti-ácido glutámico descarboxilasa, resultando esto en una disminución del número de las células  $\beta$  y de sus efectos metabólicos. Cuando la mayor parte de las células  $\beta$  se han destruido aparecen la hiperglucemia y los síntomas clínicos, con la disminución de la secreción de insulina endógena y del péptido C.

#### **1.1.2.2. Diabetes mellitus tipo 2**

La diabetes mellitus tipo 2 es producida por una combinación de resistencia a la acción de la insulina y una inadecuada respuesta compensatoria en la secreción de la misma.

Representa aproximadamente el 90% de los casos de diabetes, siendo la que se observa con mayor frecuencia en la práctica clínica. La prevalencia de esta patología ha aumentado en los últimos años debido al envejecimiento de la población, reducción de la mortalidad, cambios en los criterios diagnósticos y aumento de la obesidad y sedentarismo <sup>(3)</sup>. La obesidad es el mayor factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, debido a que se asocia con resistencia a la acción de la insulina.

La resistencia a la acción de la insulina ocurre si con concentraciones normales de esta hormona la respuesta biológica es inferior a la normal. Esta resistencia también se observa en la obesidad, la hipertensión esencial, acromegalia, durante el embarazo y con el empleo de glucocorticoides o estrógenos.

En la obesidad y en la diabetes tipo 2 se demuestra una disminución de la concentración del receptor de la insulina y de la actividad kinasa del mismo, teniendo lugar de esta forma los efectos metabólicos. En estos casos hay una hipersecreción compensadora de insulina <sup>(4)</sup>, apareciendo la diabetes cuando el aumento de actividad de las células  $\beta$  no es suficiente y se pierden los mecanismos reguladores del metabolismo de la glucosa.

#### **1.1.2.3. Diabetes gestacional**

La diabetes gestacional, ocurre aproximadamente entre el 3% - 7% de todas las embarazadas <sup>(5)</sup>. Se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se observa por primera vez en el embarazo y, en algunos casos, puede persistir después del mismo. En la mayoría de los casos la regulación de la glucosa vuelve a la normalidad después del parto, teniendo estas pacientes un riesgo elevado de desarrollar posteriormente una diabetes tipo 2, presentándose entre el 17% y el 63% en edades más avanzadas.

#### **1.1.2.4. Otros**

Existen otros tipos específicos de diabetes mellitus, que representan aproximadamente un 2%, son desencadenados por causas como pancreatometomía, hemocromatosis, pancreatitis



o enfermedades pancreáticas en relación con la malnutrición. Además, se presentan por alteraciones genéticas en la función de las células beta, defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino o inducción por fármacos u otros productos químicos. Los niveles elevados de glucocorticoides (endógenos o exógenos), tiazidas,  $\beta$ -adrenérgicos, niacina, o inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus pueden contribuir al desarrollo de diabetes.

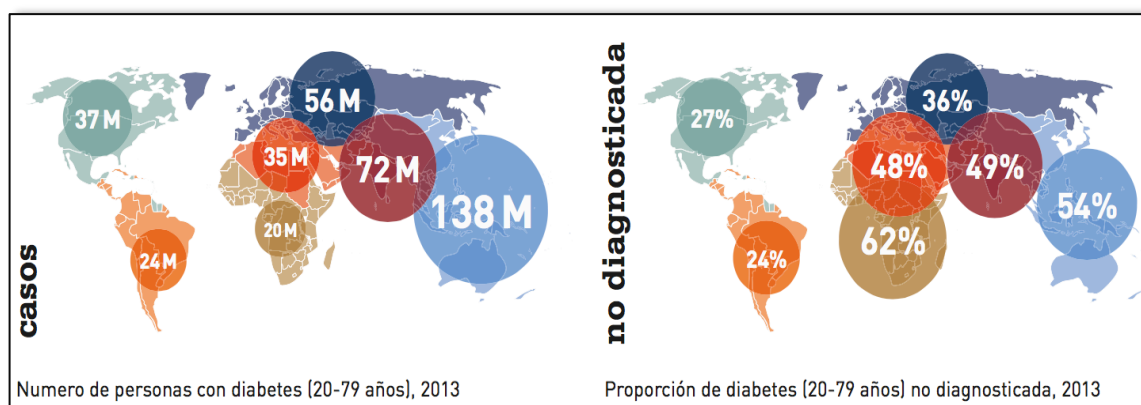
Algunos pacientes no pueden clasificarse claramente como tipo 1 o tipo 2 porque la presentación clínica es muy variable, pero el diagnóstico se hace más claro con el paso del tiempo.

### **1.1.3. EPIDEMIOLOGÍA**

#### **1.1.3.1. Incidencia y prevalencia mundial**

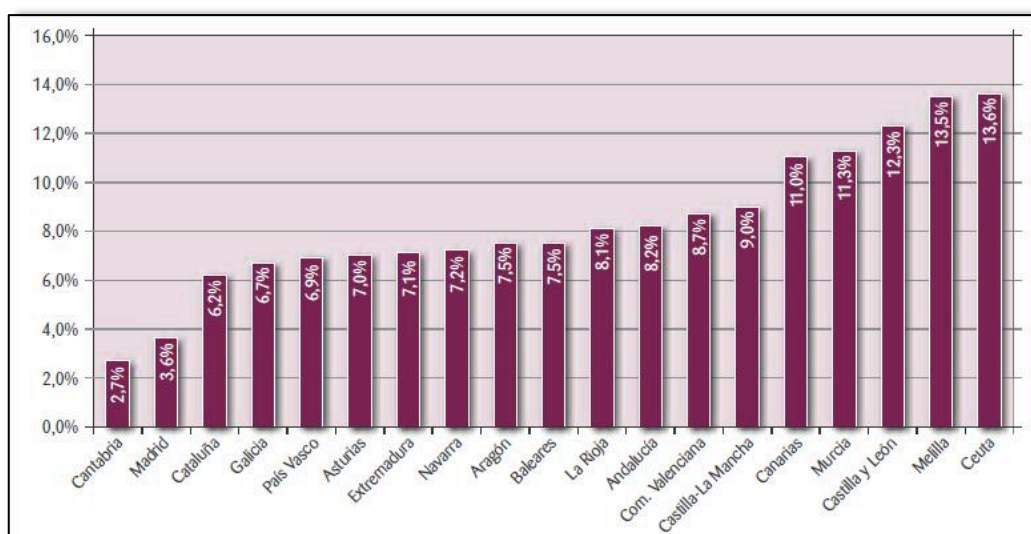
La DM representa un gran problema de salud pública, estimándose que en el mundo hay más de 382 millones de personas con diabetes. En Estados Unidos existen cerca de 25 millones de personas afectas (5,9% de la población), diagnosticándose 798.000 casos nuevos cada año <sup>(6)</sup>. Casi la mitad de todos los adultos con diabetes tienen entre 40 y 59 años de edad. (Figura 1)

Esta enfermedad se asocia con graves complicaciones que aumentan la morbilidad y la mortalidad de los enfermos que la sufren. Según proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030. La principal causa de mortalidad en estos pacientes son las complicaciones cardiológicas, siendo la diabetes la primera causa de insuficiencia renal terminal y responsable de la mitad de las amputaciones de miembros inferiores. Debido a la elevada prevalencia y a la gravedad de las complicaciones asociadas, se considera una enfermedad con un gran coste económico y social.

FIGURA 1. *Proporción de Diabetes Mellitus a nivel mundial.*

### 1.1.3.2. Incidencia y prevalencia en España

La diabetes mellitus es una de las enfermedades con mayor impacto socio-sanitario en España, con una prevalencia muy variable que oscila entre un 5% y el 20%. Se estima en un 6,2% para el intervalo de edad de 30-65 años y del 10% para 30-89 años, considerándose también importante por las complicaciones agudas y crónicas que produce y su elevada tasa de mortalidad. Además, se estima que la incidencia en España de la diabetes tipo 1 es de 11-12 casos por 100.000 habitantes y año, y la de tipo 2 de 800 casos por 100.000 habitantes y año <sup>(7,8)</sup>. (Figura 2)

FIGURA 2. *Proporción estimada de casos de DM2 por comunidad autónoma.*

#### **1.1.4. HISTORIA NATURAL DE LA DIABETES MELLITUS**

El tratamiento de esta enfermedad ha cambiado radicalmente en las últimas décadas. En los años 70, la mayor parte de los enfermos con diabetes tipo 1 recibían una única inyección diaria de insulina, siendo ésta un extracto poco purificado de páncreas de cerdo o de ternera. En dicha época no existía tratamiento eficaz para las complicaciones crónicas de la diabetes. La hemodiálisis era más problemática y el trasplante renal se consideraba demasiado peligroso, tampoco se utilizaba la diálisis peritoneal con seguridad como tratamiento crónico. El tratamiento de la hipertensión en estos pacientes era complicado y las enfermedades coronaria, renal, ocular y la neuropatía eran consideradas como complicaciones inevitables de la diabetes.

A mediados de los años 70 se comenzó a disponer de insulinas altamente purificadas, obtenidas por ingeniería genética y técnicas de ADN recombinante, siendo su composición equivalente a la insulina nativa humana. Las complicaciones que se observaban con anterioridad en los sitios de punción desaparecieron con las agujas más finas y la utilización de “plumas” con mecanismo de administración cada vez más sencillo.

La monitorización de la glucemia, en la actualidad, se realiza por los propios pacientes mediante la determinación de la glucemia capilar con tiras y medidores automáticos de fácil utilización. Además, el análisis de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) permite la evaluación crónica del control glucémico.

A partir de 1995 se introdujeron nuevos tratamientos como los análogos de insulina de acción rápida para el control inmediato tras la ingesta, análogos de acción prolongada para el control basal, biguanidas y glitazonas que son sensibilizadores de la insulina y nuevos favorecedores de la secreción, como las sulfonilureas de acción prolongada y las glinidas de acción corta. La gran variedad de nuevos fármacos exige un tratamiento ajustado, con

combinación de diferentes medicamentos que presentan mecanismos complementarios para conseguir un mejor control de la glucemia.

El trasplante renal es en la actualidad la norma en la terapia de la enfermedad renal en fase terminal, siendo deseable realizarlo de forma simultánea con un trasplante pancreático. La diálisis (hemodiálisis o peritoneal) se acepta cuando el trasplante renal no es posible o en la espera del mismo. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los inhibidores del receptor de esta enzima utilizados para el control de la presión arterial enlentecen el curso de la nefropatía, reduciendo los eventos cardiovasculares. Asimismo, se obtiene un mejor control de los síntomas de la neuropatía y de la dislipemia asociada a la diabetes con los tratamientos actuales.

### **1.1.5. COMPLICACIONES AGUDAS DE LA DIABETES**

#### **1.1.5.1. Cetoacidosis diabética**

La cetoacidosis diabética se presenta como una acidosis metabólica aguda consecuencia de un mal control de la diabetes <sup>(9)</sup>. Ocurre frecuentemente como una complicación de la diabetes tipo 1, siendo en ocasiones la forma de presentación inicial. Raramente aparece en la diabetes tipo 2, aunque puede observarse en episodios de descompensación asociados a otra enfermedad intercurrente.

Esta complicación se desarrolla como consecuencia de una deficiencia extrema de insulina y un exceso de glucagón, apareciendo así un desequilibrio en el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos. Se observa una disminución de la captación y utilización de la glucosa, que aumenta la producción hepática de la misma, la lipólisis y la proteólisis. Esto resulta en una hiperglucemia e hiperosmolaridad con paso del agua del espacio intracelular al extracelular, aparición de glucosuria y una diuresis osmótica que causa hipovolemia y pérdidas urinarias de potasio y fósforo. La posible disminución del flujo cerebral ocasiona

estupor y contribuye al coma. Además se observa polipnea para eliminar dióxido de carbono y acetona, aparición de cuerpos cetónicos en la orina con lo que aumenta la diuresis osmótica.

#### **1.1.5.2. Coma hiperosmolar**

Esta complicación se observa como consecuencia de una descompensación metabólica grave <sup>(9)</sup>, apareciendo hiperglucemia con niveles más elevados de glucosa que en la cetoacidosis diabética, sin observarse en este caso una cetosis importante. En general el efecto de la insulina es suficiente para que los ácidos grasos no se metabolicen a cuerpos cetónicos. No obstante, en algunos casos se asocia acidosis como consecuencia de la acumulación de ácido láctico o de la uremia.

#### **1.1.5.3. Hipoglucemia**

El tratamiento pautado para el control de la hiperglucemia en ocasiones tiene como resultado la producción de crisis de hipoglucemia, sobre todo cuando se ven aumentados los efectos de la insulina, como sucede con fármacos que la potencian o que aumentan su secreción <sup>(10)</sup>. Esta complicación aparece con más frecuencia en la diabetes tipo 1, cuando se aplica la terapia intensiva para el control de la enfermedad pudiendo incluso ocasionar episodios de coma. Con menos frecuencia se puede ver esta complicación en la DM 2.

### **1.1.6. COMPLICACIONES CRÓNICAS**

El aumento de morbilidad y de mortalidad en los pacientes con esta enfermedad se atribuye a las complicaciones que aparecen a lo largo del tiempo. Estas complicaciones se pueden dividir en enfermedades *microvasculares* como retinopatía, nefropatía y neuropatía, y *macrovasculares* como enfermedad coronaria y arterial periférica. Para disminuir estas complicaciones es de vital importancia mantener un correcto control glucémico.

#### **1.1.6.1. Retinopatía diabética y pérdida de visión**

Afecta al 80% de los pacientes con diabetes tipo 1 a los 10 años del comienzo de la enfermedad y al 100% a los 15 ó 20 años. En la diabetes tipo 2, la retinopatía se observa en el

50-80% de los casos a los 15-20 años del inicio de la misma. En esta etapa no afecta a la visión, salvo en el caso de producirse un edema macular. Así, los exámenes periódicos son esenciales con objeto de diagnosticar y poder tratar esta complicación. Aproximadamente el 50% de los pacientes evolucionan a una retinopatía proliferativa avanzada, con áreas de la retina isquémicas y proliferación de neovasos, que pueden sangrar en la retina y en el humor vítreo.

La hiperglucemia es el mayor factor de riesgo para su desarrollo, y con el tratamiento agresivo de la enfermedad se ha demostrado que se puede disminuir dicho riesgo. Además, el control estricto de la tensión arterial también es importante para minimizar el desarrollo de esta enfermedad <sup>(11)</sup>.

#### **1.1.6.2. Neuropatía periférica: polineuropatía distal y mononeuropatía**

Las complicaciones neurológicas de la diabetes pueden ocurrir en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. Aproximadamente el 60-70% de la población con diabetes presenta alteraciones neurológicas <sup>(12)</sup>. Se caracteriza por una pérdida progresiva de fibras nerviosas con cambios histológicos en las fibras mielínicas y amielínicas y en las células de Schwann. Las secuelas tardías de esta complicación incluyen úlceras en los pies, neuroartropatía y amputaciones de miembros. Las úlceras en los pies como consecuencia de la neuropatía diabética afectan aproximadamente al 15% de todos los pacientes con diabetes en algún momento de su evolución. Un mal control glucémico se ha asociado con un aumento del riesgo de desarrollar neuropatía diabética y amputaciones de extremidades, siendo fundamental normalizar los niveles de glucosa para reducir esta complicación.

La neuropatía diabética puede manifestarse como deficiencias neurológicas periféricas o como disfunción autonómica, la cual puede afectar a diversos sistemas incluyendo el cardiovascular, gastrointestinal y genitourinario. La forma más común es una neuropatía periférica simétrica sensitivo-motora, conocida como polineuropatía diabética.

#### **1.1.6.2.1. Polineuropatía distal**

La presentación clínica varía desde un padecimiento indoloro a una grave sintomatología dolorosa. Se puede observar una pérdida neurológica sensitiva y/o motora. En la etapa precoz los pacientes frecuentemente están asintomáticos. Los síntomas generalmente son sensitivos, presentándose con dolor, parestesias, disestesias y alteraciones en la percepción de la temperatura.

Además se pueden producir úlceras neuropáticas en los pies y neuroartropatía, ambas como resultado de la afectación sensitiva. La coexistencia de las úlceras debidas a la neuropatía y la enfermedad vascular periférica tienen como posible consecuencia las amputaciones, siendo la diabetes la causa principal de las amputaciones no traumáticas.

#### **1.1.6.2.2. Mononeuropatía**

Las mononeuropatías suelen tener un curso agudo, asociado con dolor al afectar a los nervios de las extremidades (peroneo, mediano, radial). Esto suele ocurrir en lugares que se pueden afectar por una compresión externa, debido a una relativa vulnerabilidad a la lesión mecánica nerviosa en estos pacientes. Los nervios craneales afectados con mayor frecuencia son los que controlan los músculos oculares externos.

#### **1.1.6.3. Neuropatía autonómica (vegetativa)**

Una disfunción del sistema parasimpático se puede observar en el 65% de los pacientes con diabetes tipo 2, a los 10 años del diagnóstico, viéndose una afectación combinada del simpático y del parasimpático en el 15,2% de estos enfermos <sup>(13)</sup>. Afortunadamente la neuropatía autonómica sintomática grave es relativamente infrecuente. El tratamiento de esta neuropatía depende de sus manifestaciones.

##### **1.1.6.3.1. Neuropatía autonómica cardiovascular**

Se manifiesta por un aumento en la frecuencia cardíaca, con alteración del control de la misma (una frecuencia fija de alrededor de 80 - 90 latidos/min que no responde al estrés,

ejercicio o cambios posturales), intolerancia al ejercicio e hipotensión postural. Posteriormente se manifiesta como isquemia silente e infarto de miocardio, aumentando la incidencia de muerte súbita, arritmias cardíacas, mala tolerancia al ejercicio, labilidad cardiovascular durante la anestesia e hipersensibilidad a las drogas que actúan sobre el sistema nervioso autónomo <sup>(14)</sup>. A estos pacientes se les debe realizar previamente una prueba cardíaca de estrés.

#### **1.1.6.3.2. Neuropatía gastrointestinal**

Se manifiesta por una alteración de la motilidad que puede estar presente desde el esófago al anorrecto. La gastroparesia se puede observar en alrededor del 25% de los diabéticos, careciendo de síntomas en la mayoría. Además, se puede observar estreñimiento y en algunas circunstancias diarrea e incluso incontinencia fecal <sup>(15)</sup>. Además, la hiperglucemia aguda, especialmente en presencia de cetoacidosis, puede inhibir la motilidad gastrointestinal, apareciendo náuseas, vómitos y dolor abdominal.

#### **1.1.6.3.3. Neuropatía genitourinaria.**

Debido a la alteración neurológica de la vejiga urinaria se produce un mal funcionamiento de la función de vaciado, con un aumento del intervalo entre las evacuaciones y grados variables de incontinencia urinaria. Posteriormente empeora la contractilidad y el flujo urinario, con un aumento del residuo y mayor posibilidad de infección.

La disfunción eréctil es frecuente en estos enfermos, producida frecuentemente por una alteración neurológica y por lesiones vasculares. En las mujeres también se pueden observar alteraciones en la función sexual, tales como la inadecuada lubricación vaginal, dolor en las relaciones y disminución del deseo sexual <sup>(16)</sup>.

#### **1.1.6.4. Complicaciones Cardiovasculares**

La mayor parte de los enfermos afectados de diabetes fallecen debido a complicaciones cardiovasculares. La hipertensión arterial, la hiperglucemia, el tabaco, la edad y las



dislipemias incrementan el riesgo de padecer eventos coronarios. Algunos mecanismos de daño vascular afectan por igual a los pequeños y a los grandes vasos; no obstante, el tabaco puede presentar mayor efecto lesivo sobre los grandes vasos <sup>(17)</sup>.

#### **1.1.6.4.1. Cardiopatía isquémica**

La enfermedad arterial coronaria puede asociarse más a la diabetes tipo 2, si se excluye a los pacientes con insuficiencia renal terminal. Varios estudios sugieren que las mujeres diabéticas, especialmente aquellas con diabetes tipo 2, tienen una mayor prevalencia de enfermedad arterial coronaria al compararlas con las no diabéticas <sup>(18)</sup>. Estos datos apoyan la falta de efecto protector en las mujeres premenopáusicas de enfermedades cardiovasculares debido a la diabetes. Así mismo también presentan un riesgo aumentado de padecer un infarto de miocardio. Además, en pacientes con enfermedad coronaria previa, la diabetes incrementa el riesgo de reinfarto.

La presencia de microalbuminuria, que se asocia con un mayor riesgo de nefropatía diabética, también predice la enfermedad cardiovascular <sup>(19)</sup>, pudiendo ser un marcador de daño endotelial difuso. Además la hiperinsulinemia, signo de resistencia insulínica, es un factor de riesgo para el desarrollo de esta complicación <sup>(20)</sup>. En varios estudios se señala que el tratamiento insulínico intensivo, manteniendo unos niveles de glucemia inferiores, se asocia con una disminución del riesgo de padecer un infarto de miocardio. Actualmente se recomienda un control estricto de los factores de riesgo, especialmente de la hipertensión arterial y de los lípidos, así como el diagnóstico precoz de la enfermedad coronaria.

#### **1.1.6.4.2. Enfermedad vascular periférica**

La enfermedad vascular periférica se define como la falta de un adecuado aporte sanguíneo a los tejidos periféricos. Esto provoca una disminución del pulso periférico con una traducción clínica en forma de claudicación intermitente. Los enfermos con diabetes

presentan una mayor prevalencia de enfermedad vascular periférica, variando entre el 7% y el 39% <sup>(21)</sup>.

Los pacientes que presentan claudicación tienen un estado avanzado de enfermedad vascular periférica y, con frecuencia, una neuropatía diabética concomitante. Debido a esto se eleva el riesgo de úlceras diabéticas en los pies, gangrena y posible amputación, lo cual disminuye la esperanza de vida. Así, la supervivencia a 3 años tras una amputación es inferior al 50%.

#### **1.1.6.4.3. Enfermedad cerebro-vascular**

La diabetes también está implicada en la fisiopatología de la enfermedad cerebro-vascular isquémica. Según algunos estudios el riesgo relativo de infarto cerebral es 2,5 - 3 veces superior en los enfermos diabéticos <sup>(22)</sup>.

#### **1.1.6.5. Nefropatía diabética y fracaso renal**

La diabetes es la causa principal de insuficiencia renal terminal. Sin embargo, la afectación renal por esta enfermedad se puede prevenir en su mayoría. En diferentes estudios se ha demostrado que entre el 25% y el 40% de los diabéticos tipo 1 desarrollará una nefropatía diabética a lo largo de su vida. El riesgo de desarrollar una nefropatía aumenta con los años de evolución de la enfermedad y ante una historia familiar de hipertensión esencial. El desarrollo de la nefropatía es lento y al principio asintomático. Casi todos los pacientes comienzan con microalbuminuria, correspondiendo esta etapa a una nefropatía diabética incipiente. Posteriormente, los enfermos pueden desarrollar hipertensión arterial, proteinuria en mayor grado y fracaso renal progresivo. La progresión de esta complicación se caracteriza por la aparición de uremia, síndrome nefrótico y la necesidad de tratamiento mediante diálisis o la realización de un trasplante renal. Los factores que aumentan el riesgo de desarrollar nefropatía diabética incluyen la historia familiar de esta complicación o de enfermedad cardíaca, hipertensión arterial, resistencia insulínica y el mal control glucémico. Con la

normalización de la tensión arterial, en particular con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y de los niveles glucémicos se ha conseguido reducir el riesgo de desarrollar nefropatía en los diabéticos tipo 1 y 2.

La normalización de los niveles de glucemia que se consigue al realizar un trasplante pancreático previene la recurrencia de la nefropatía en el injerto renal <sup>(23)</sup>.

### **1.1.7. TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA**

Entre 1984 y 1997 el porcentaje de pacientes diabéticos, que iniciaron terapia dialítica paso del 27% al 43%. En España, los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) secundaria a diabetes en fase de prediálisis suponen un 45%, y alrededor del 80% de ellos dependen del tratamiento dialítico <sup>(24)</sup>. Los pacientes con nefropatía diabética, aún presentan la mortalidad más elevada al final del primer año de diálisis, si se comparan con los pacientes dializados no diabéticos, independientemente de la modalidad de diálisis. Así, alrededor del 50% de los pacientes diabéticos que inician tratamiento dialítico no sobreviven más allá de 2 años. Es de importancia extrema que la modalidad de diálisis elegida sea la que mayor potencial de supervivencia y calidad de vida ofrezca. Dicha elección está sujeta a grandes influencias subjetivas por parte del paciente y del médico <sup>(25)</sup>.

La diálisis es un proceso que consiste en la movilización de partículas solubles (solutos) de una solución a otra a través de una membrana semipermeable. El paso de estas partículas sólo será posible cuando su tamaño sea menor que el de los poros de la membrana, y se producirá en la dirección determinada por el gradiente de concentración desde donde se encuentra en cantidad mayor hacia el otro lado. Por lo tanto, la diálisis es el proceso mecánico de eliminar productos residuales del metabolismo proteico sin alterar el equilibrio hidroelectrolítico y restableciendo el equilibrio acido-básico en pacientes con deterioro de la función renal.

La comparación de supervivencia entre hemodiálisis (HD) y diálisis peritoneal (DP) continúa siendo motivo de controversia, especialmente porque la información proviene de registros y estudios observacionales. Estudios realizados en varios países ponen de manifiesto que durante los 2 o 3 primeros años de terapia la supervivencia es similar en DP y en HD <sup>(26)</sup>. Sin embargo, un estudio del año 2004 llevado a cabo en Estados Unidos muestra mejor supervivencia de los diabéticos en HD durante los 2-3 años iniciales de diálisis <sup>(27)</sup>. En general, si comparamos la supervivencia entre pacientes no diabéticos y diabéticos, en estos últimos siempre es más baja. En Estados Unidos, la HD se asocia a una mayor supervivencia en los pacientes diabéticos mayores de 45 años, no observándose esta diferencia en pacientes de Canadá y Dinamarca. La diabetes, la edad y la presencia de comorbilidades modifican el efecto sobre la supervivencia de la modalidad dialítica. En el caso específico de los pacientes diabéticos, los jóvenes parecen tener mejor supervivencia en DP y los ancianos en HD <sup>(28)</sup>.

#### **1.1.7.1. Indicaciones de la diálisis**

Las características propias de la ERC de los pacientes diabéticos, como la presencia casi universal de hipertensión arterial, la acidosis metabólica, la hiperglucemia, la tendencia a la retención hidrosalina, todas ellas más acusadas que en los pacientes no diabéticos con el mismo grado de aclaramiento, hacen que en diferentes guías recomienden, en los pacientes diabéticos, un inicio precoz de la terapia sustitutiva con filtrados de alrededor de 15 mL/min (creatinina plasmática de 6 mg/dL). Para un paciente no diabético se aconsejan cifras de filtrado de 10 mL/min (creatinina plasmática de 8 mg/dL). Pese a existir una correlación entre la precocidad del inicio de diálisis y una mejor supervivencia, el coste económico del inicio precoz, la morbilidad relacionada con el acceso peritoneal y el cansancio del paciente son también factores que hay que considerar <sup>(29)</sup>.

Durante la última década, la extensión y mejora de los procedimientos sustitutivos de la función renal han permitido universalizar su aplicación. Aún cuando en la actualidad, no

existen contraindicaciones absolutas para la instauración de diálisis, un porcentaje significativo de los pacientes potencialmente tratables sigue sin ser incluido. Entre las razones que se consideran éticamente aceptables para la no inclusión en programa de diálisis están: a) la demencia grave e irreversible, b) las situaciones de inconsciencia permanente, c) los tumores con metástasis avanzados, d) la enfermedad pulmonar, hepática o cardíaca en estadio terminal, e) la incapacidad mental grave que impide cooperar con el procedimiento de la diálisis y f) los pacientes hospitalizados con fallo multiorgánico que persiste después de 2 o 3 días de tratamiento intensivo <sup>(25)</sup>.

La decisión final sobre la inclusión o no en el programa de diálisis corresponde al paciente (o a su familia si el paciente no está capacitado para tomar decisiones), quien debe ser debidamente informado sobre los beneficios y los riesgos esperables en su caso.

#### **1.1.7.2. Métodos de diálisis.**

Existen diversos métodos de diálisis. Actualmente los más utilizados son: la hemodiálisis y la diálisis peritoneal.

A la hora de elegir el método de diálisis que se va a emplear, hay que tener en cuenta, entre otras cosas, la situación clínica del paciente y la urgencia del tratamiento. En la actualidad, el paciente puede elegir entre diversos métodos de diálisis, ya sea en un hospital, en un centro asistencial o en su domicilio. Tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal son tratamientos dirigidos a sustituir la función renal pero no curan la insuficiencia renal. Estos tratamientos aumentan la calidad de vida del paciente y le permiten vivir más tiempo. El único tratamiento que puede curar al paciente es el trasplante renal.

##### **1.1.7.2.1. Hemodiálisis.**

Es una técnica de depuración extracorpórea de la sangre que suple parcialmente las funciones renales eliminando las toxinas urémicas y el exceso de líquido del organismo, así como la regulación del equilibrio ácido-base y electrolítico. No suple las funciones endocrinas

ni metabólicas renales. Consiste en interponer, entre dos compartimentos líquidos, una membrana semipermeable. Para ello se emplea un filtro o dializador. La membrana semipermeable permite que circulen agua y solutos de pequeño y mediano peso molecular, pero no proteínas o células sanguíneas, muy grandes como para atravesar los poros de la membrana. Los mecanismos físicos que regulan estas funciones son dos: la difusión o transporte por conducción y la ultrafiltración o transporte por convección <sup>(29)</sup>.

La técnica de HD requiere de un acceso vascular de larga duración, que se consigue con la realización de una fístula arteriovenosa interna autóloga o protésica. Sin embargo, el empleo de catéteres en las venas centrales constituye una alternativa como acceso venoso permanente, permitiendo la realización de una diálisis eficaz <sup>(30)</sup>. A pesar de la morbilidad que conlleva la presencia de catéteres venosos centrales, se ha detectado en los últimos años un cambio en el perfil del acceso vascular: se estima que el porcentaje de pacientes que inician hemodiálisis en España con catéteres venosos centrales oscila entre el 24 y el 50%. Esta tendencia se relaciona, sobre todo, con una variación en las características de los pacientes, que son más ancianos y con mayor porcentaje de diabéticos. Para disminuir el número de complicaciones es fundamental el seguimiento funcional y clínico que oriente hacia la aparición de éstas, mediante protocolos de actuación conjunta entre médicos y enfermeras, con la finalidad de prevenirlas y tratarlas precozmente.

Los catéteres venosos centrales se clasifican en no tunelizados (para un uso inferior a 3-4 semanas) y tunelizados (cuando se pretende su utilización durante más de 4 semanas). Las venas generalmente canalizadas son las venas yugulares interna derecha e izquierda, las yugulares externas, las subclavias derecha e izquierda y las femorales derecha e izquierda. Se intenta preservar el lado del brazo elegido para la fístula arteriovenosa interna actual o futura, y evitar las venas femorales si los pacientes son candidatos a trasplante renal <sup>(31)</sup>.

#### **1.1.7.2.1.1. Complicaciones de la hemodiálisis**

Las complicaciones surgidas tras la implantación de un catéter venoso central para hemodiálisis pueden clasificarse en agudas o precoces y tardías.

##### **1.1.7.2.1.1.1. Precoces**

Ocurren de manera inmediata a la implantación y surgen en las primeras horas. Suelen ser infrecuentes y están relacionadas con la punción venosa o con la inserción, habiéndose descrito un número considerable de ellas: hematoma, punción arterial, neumotórax, neumomediastino, taponamiento pericárdico, rotura cardíaca, hematoma retroperitoneal, embolismo aéreo, arritmias cardíacas, parálisis del nervio recurrente laríngeo, pseudoaneurisma de carótida o femoral, embolismo del catéter, rotura del catéter, reacciones a la anestesia local, reacciones vagales, etc <sup>(32)</sup>. Conviene mantener una vigilancia estricta tras las primeras horas postpunción. Cuando se produce la salida de sangre por el orificio de punción, debe comprimirse la zona, en la fosa supraclavicular, lo más efectivo es evitar el decúbito manteniendo al paciente sentado para reducir la presión venosa en la yugular.

La disfunción temprana que ocurre la primera vez que se realiza diálisis a través del catéter se relaciona con el proceso de inserción, en concreto con la mala posición de la punta o con el acodamiento del catéter.

##### **1.1.7.2.1.1.2. Tardías**

Las complicaciones tardías están relacionadas con el cuidado y la función del catéter, y difieren en el tiempo desde su inserción <sup>(32)</sup>. Una de sus consecuencias es la retirada del catéter.

*Estenosis venosa:* Ocurre con más frecuencia en la vena subclavia que en la yugular, siendo los factores de riesgo para su aparición el recambio asiduo de catéteres y el mayor número de infecciones relacionadas <sup>(33)</sup>. Compromete el futuro desarrollo de una fístula arteriovenosa interna, y aunque suele ser asintomática, en ocasiones cursa con edema de la

extremidad superior ipsilateral. Su tratamiento consiste en angioplastia y algunos autores defienden el implante de un nuevo catéter venoso central tras la realización de ésta, lo que provee de un acceso estable y seguro y evita las complicaciones relacionadas con otras estenosis que pueden aparecer en distintos territorios venosos a consecuencia de la inserción de nuevos catéteres.

*Trombosis:* La disfunción tardía del catéter generalmente se debe a su trombosis total o parcial. Las trombosis se clasifican en extrínsecas e intrínsecas. Las **extrínsecas** son secundarias a la formación de un trombo mural, unido a la punta del catéter, en la vena cava superior o la aurícula derecha, mientras que en las **intrínsecas** el trombo se localiza a nivel intraluminal, en la punta del catéter o formando vainas de fibrina pericatóter, siendo ésta la forma más frecuente de trombosis <sup>(33)</sup>.

Su patogenia se relaciona con el estado de hipercoagulabilidad, condicionado por la uremia, factores protrombóticos como ser diabético y la lesión vascular producida al insertar el catéter, junto al barotrauma causado por los altos flujos de entrada y salida durante la hemodiálisis, además de la composición de los catéteres. Para mejorar la supervivencia de los catéteres venosos centrales es fundamental detectar y tratar precozmente cualquier signo de disfunción tardía, asumiéndolo como el inicio de una trombosis.

*Infección:* La infección relacionada con el catéter es la complicación más frecuente y grave de los catéteres venosos centrales y suele ser la causa principal de su retirada. La incidencia de bacteriemia varía, siendo mayor en los no tunelizados que en los tunelizados. Es más frecuente en la vena femoral que en la yugular interna, y en ésta más que en la subclavia. La mejor prevención de las infecciones son las medidas de asepsia empleadas en la inserción y manipulación del catéter <sup>(32,33)</sup>. No se recomienda el uso de antibióticos profilácticos aplicados de forma intravenosa, en sellado o en pomada.



#### **1.1.7.2.2. Diálisis peritoneal.**

El concepto de DP nace en 1976 en Austin (Texas) con Popovich et al.<sup>(34)</sup> quienes la denominaron “diálisis de equilibrio”. Posteriormente, en 1978, Moncrief et al.<sup>(35)</sup> presentaron los avances de la que designaron como “diálisis peritoneal”, como una alternativa a la hemodiálisis.

Con el término de DP englobamos a todas aquellas técnicas de diálisis que utilizan el peritoneo como membrana de diálisis y su capacidad para permitir, tras un periodo de equilibrio, la transferencia de agua y solutos entre la sangre y la solución de diálisis. La estructura anatómico-funcional de la membrana peritoneal, las características físico-químicas de la solución de diálisis y el catéter constituyen los tres elementos básicos de ésta técnica de diálisis<sup>(25)</sup>.

La cavidad peritoneal es el espacio comprendido entre el peritoneo parietal y visceral. En condiciones normales contiene unos 10 ml de líquido, con alto contenido en fosfatidilcolina; sin embargo esta cavidad puede acumular grandes volúmenes. El endotelio del capilar mesentérico es la auténtica membrana dialítica. Es parcialmente permeable, pues resulta permeable al agua y a algunos solutos. Los intercambios de solutos y agua entre la microcirculación y la cavidad peritoneal tienen lugar por la combinación de dos mecanismos: difusión y convección. En el transporte de solutos la difusión es el mecanismo principal, aunque la convección también participa en el transporte de algunas moléculas y electrolitos. El transporte de agua, mediante convección (ultrafiltración), depende del gradiente osmótico generado por el agente integrante de la solución de diálisis y de la presencia de aquaporinas. El drenaje linfático, a través de la ruta diafragmática y la omental, representa otra vía de absorción de líquido y partículas desde la cavidad peritoneal<sup>(36)</sup>.

El catéter es el elemento que permite la comunicación entre la cavidad peritoneal y el exterior; debe permitir el flujo bidireccional del dializado sin molestias ni dificultad. Desde

los primeros catéteres se han producido importantes modificaciones tanto en el diseño como en los materiales, mejorando con ello su duración, tolerancia y eficacia. En general se acepta que parte del éxito de la diálisis peritoneal como tratamiento de la enfermedad renal se basa en que el paciente disponga de un catéter funcionando y bien posicionado en el momento de iniciar la diálisis. Para conseguir esto es fundamental la adecuada elección del catéter, teniendo en cuenta entre otras, las características del paciente, así como que la implantación sea realizada por personal con experiencia <sup>(37)</sup>. Se trata de un tubo de silicona o poliuretano flexible (permanente) o semirígido (temporal), de longitud variable con una porción externa y otra interna. A la porción externa va unida la línea de transferencia (plástica o titanio). La porción interna tiene un trayecto subcutáneo y otro intraperitoneal; el primero puede ser recto o curvo, con uno o dos manguitos de dacron, que producen una reacción fibrótica lo que permite una mejor fijación del catéter y una menor progresión de las infecciones del orificio-túnel hacia la cavidad peritoneal. El trayecto intraperitoneal en su extremo terminal puede ser recto o curvo (espiral o pig-tail) y presenta un número variable de orificios; algunos modelos incluyen discos intraperitoneales y otros un peso de Tungsteno en la punta que reducen la necesidad de retirar el catéter al evitar el desplazamiento y la mala función comparados con los otros tipos de catéteres. Existen 3 métodos para la implantación de los catéteres: laparotomía, percutánea y laparoscópica. Por su sencillez y resultados la más utilizada es la técnica percutánea con guía metálica. En los últimos años, en aquellos centros donde hay disponibilidad de radiología intervencionista esta técnica se ha complementado con el empleo de la visión fluoroscópica, lo que en algunos casos disminuye los riesgos. También el desarrollo de la cirugía laparoscópica ha facilitado el empleo de esta modalidad de inserción que permite una visualización directa del peritoneo así como el posicionamiento correcto del extremo del catéter. Esta técnica es idónea para pacientes muy obesos o con cirugías previas que presentan riesgo de adherencias <sup>(38)</sup>.

La complicaciones son infrecuentes y pueden ocurrir en el momento de la inserción o posteriores.

#### **1.1.7.2.2.1. Indicaciones y contraindicaciones de la diálisis peritoneal**

La indicación de la DP como técnica de depuración pasa por la absoluta normalidad anatómo-funcional de la membrana peritoneal (MP). Por tanto, en una primera aproximación se podría establecer que la DP estaría indicada en cualquier situación donde la MP mantiene estas características intactas. Sin embargo, existen numerosos condicionantes relacionados con el paciente y el equipo médico-sanitario que lo atiende, que van a influir en la indicación de cualquiera de las modalidades de DP existentes <sup>(39)</sup>. Una contraindicación absoluta es la existencia de una superficie peritoneal insuficiente para realizar los equilibrios, y otra la presencia de circunstancias en el paciente que le impidan realizar los recambios, como pueden ser problemas sociales o trastornos músculo-esqueléticos, neurológicos o psíquicos. Como contraindicaciones relativas, podemos enumerar las ostomías, las hernias abdominales, la presencia de diverticulosis, la obesidad mórbida, la insuficiencia respiratoria crónica, la enfermedad vascular periférica, la inmunosupresión y la existencia de poliquistosis renal gigante. No debemos olvidar la influencia que la inclusión de un paciente en una determinada modalidad de diálisis puede tener sobre su morbilidad, mortalidad y la propia supervivencia de la técnica.

Existen factores negativos para la DP, como el posible empeoramiento del control glucémico por la continua sobrecarga de glucosa. Hay que considerar que durante la DP convencional existe una absorción de glucosa desde el dializado, que oscila entre 90 y 140 g/día, por lo que para mantener un control glucémico adecuado hará falta un aporte extra de insulina <sup>(40)</sup>. También pueden aparecer hipertrigliceridemia y obesidad. Además, existe una pérdida peritoneal continua de proteínas, que exacerbaría el mal estado de nutrición previo

por la enfermedad crónica. Pueden aparecer complicaciones relacionadas con el constante incremento de la presión intraabdominal.

Los beneficios de la DP en pacientes diabéticos son una terapia continua, mejor control de la presión arterial, menor número de episodios hipotensivos, menor frecuencia de arritmias secundarias a variaciones electrolíticas agudas, no precisa de acceso vascular, no precisa heparina, menor progresión de la retinopatía y mejor preservación de la función renal residual. Diferentes estudios muestran que en la HD el deterioro de la función renal es un 24% - 80% más rápido que en DP <sup>(41)</sup>.

#### **1.1.7.2.2.2. Modalidades de diálisis peritoneal**

Las diferentes estrategias para lograr una diálisis óptima vienen indicadas, en principio, por el tipo de permeabilidad de la membrana, el peso y la talla del paciente (superficie corporal), su estilo de vida y preferencias y, sobre todo, por la presencia o no de función renal residual. Existen dos tipos de regímenes en DP: los continuos y los intermitentes <sup>(42)</sup>.

##### **1.1.7.2.2.2.1. Técnicas continuas:**

*Diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA):* constituye la modalidad de DP más utilizada. En ella el tratamiento dialítico se realiza de forma manual, es continua porque la cavidad abdominal permanece llena de líquido en todo momento, y ambulatoria porque se desarrolla en el domicilio del paciente. El volumen empleado habitualmente en cada intercambio es de 2 L y la concentración de glucosa empleada dependerá de las características funcionales de la membrana peritoneal y de las necesidades de ultrafiltración del paciente. El líquido infundido se mantiene en la cavidad abdominal durante 4-6 h (intercambios diurnos) y 8-10 h (intercambio nocturno). La cantidad de diálisis administrada mediante DPCA se puede aumentar o disminuir si se modifica el volumen y/o el número de intercambios (dosis).

*Diálisis peritoneal cíclica continua (DPCC):* en esta se realizan 3-6 intercambios nocturnos, para un periodo nocturno de 8-10 horas, y uno diurno de larga duración 12-14 h. Se recomienda un volumen más alto en los intercambios nocturnos mientras que en el diurno a veces es necesario emplear un volumen más bajo, ya que las soluciones de glucosa tienen que ser más hipertónicas o a base de polímeros de la glucosa para evitar su absorción durante el periodo más largo <sup>(42)</sup>.

*Diálisis peritoneal con marea o tidal (DPM):* el fundamento de esta modalidad consiste en mantener un volumen de reserva intraperitoneal constante durante la sesión de tratamiento (1,2-1,5 L). Sobre este volumen se realizan intercambios rápidos con un volumen marea de 1-1,5 L. La dosis habitual por sesión es de 24-30 litros con una duración de 8-10 horas. Con esta técnica se eliminan los cortos periodos en los que la cavidad peritoneal está vacía y se aumenta la eficacia de la diálisis. La leve mejora en la depuración de solutos y su mayor coste limitan su aplicación <sup>(43)</sup>.

#### **1.1.7.2.2.2. Técnicas intermitentes:**

El régimen intermitente, generalmente realizado también con cicladora, solo aprovecha la capacidad de diálisis del peritoneo durante la noche, quedando el abdomen vacío durante el día. Con estas técnicas se logra una dosis adecuada de diálisis, expresión de una buena depuración de los productos de desecho catabólico <sup>(44)</sup>.

*Diálisis peritoneal intermitente (DPI):* el tratamiento se realiza durante 40 horas semanales, divididas en periodos de 10-12 h. La cavidad peritoneal permanece vacía hasta la sesión siguiente. Se realizan múltiples cambios automatizados de corta duración. La dosis de diálisis por sesión es de 40-60 litros.

*Diálisis peritoneal nocturna (DPN):* el tratamiento se realiza todas las noches o de forma alterna, con una duración de 8-12 horas por sesión. La dosis diaria es de 15-20 litros.

### **1.1.8. OPCIONES TERAPÉUTICAS DE LA DIABETES**

Para tratar la diabetes tipo 1 existen únicamente tres modalidades terapéuticas, que son la administración exógena de insulina y el restablecimiento de la función de las células  $\beta$  mediante un trasplante de páncreas o un trasplante de islotes pancreáticos. Tras la publicación de dos estudios multicéntricos sobre el control de la diabetes y sus complicaciones <sup>(45)</sup>, se concluyó que mediante el tratamiento intensivo con insulina para un control estricto de la glucemia se reducía la incidencia de complicaciones microvasculares en un 50%. Sin embargo, este proceder aumenta el número de episodios graves de hipoglucemia y la necesidad de ingreso hospitalario por este motivo. Por tanto, es evidente el papel del control metabólico en el desarrollo de las complicaciones tardías de la diabetes, estando presentes en el momento actual otras opciones de tratamiento como son el trasplante de páncreas y el trasplante de islotes.

Actualmente, el trasplante simultáneo de páncreas y riñón es el tratamiento de elección para los pacientes con DM tipo 1 que presentan insuficiencia renal terminal, con una supervivencia del injerto pancreático por encima del 75% a 5 años <sup>(46)</sup>. No obstante, el trasplante de islotes, en investigación desde hace más de tres décadas, no ofrece por el momento similares resultados al trasplante de órgano completo.

#### **1.1.8.1. Tratamiento insulínico intensivo**

El tratamiento estándar en la actualidad requiere al menos 4 determinaciones diarias de la glucemia, con múltiples inyecciones diarias de insulina. Incluso cuando se establece este tratamiento intensivo, las complicaciones evolutivas suceden debido a que nunca se alcanza el control perfecto de la glucemia. Según el trabajo “Diabetes Control and Complications Trial” (DCCT) <sup>(45)</sup>, aún con tratamiento intensivo, el 15% de los pacientes desarrollan complicaciones secundarias; por otro lado, cuando se reduce el riesgo de éstas aumenta el número de crisis hipoglucémicas.

### **1.1.8.2. Trasplante de islotes**

El principal objetivo de este trasplante es implantar la suficiente cantidad de tejido insular funcionante, y con el tiempo preciso para evitar el desarrollo de las complicaciones vasculares. Con este procedimiento se pretende conseguir un adecuado control metabólico para prevenir o detener el desarrollo de las complicaciones tardías de la diabetes.

Las teóricas ventajas del trasplante de islotes frente al trasplante de páncreas consisten en implantar únicamente tejido endocrino y no el exocrino, que es el responsable de la mayor parte de las complicaciones. Además, los islotes pueden ser tratados previamente a su implantación para reducir su inmunogenicidad y así precisar menores requerimientos de inmunosupresores <sup>(47)</sup>. Asimismo, es posible su criopreservación y almacenamiento en banco, con la posibilidad de transporte entre centros distantes.

Los problemas fundamentales con los que cuenta el trasplante de islotes son el riesgo de contaminación biológica, el rechazo inmunológico y la necesidad de una elevada cantidad de tejido insular para conseguir el estado euglucémico del receptor sin necesidad de insulina exógena.

El primero en trasplantar islotes humanos adultos fue el grupo de Minneapolis, con el método de digestión con collagenasa utilizado previamente en animales. Así, en 1990, Scharp et al <sup>(48)</sup>, publican el primer caso de insulino independencia en un paciente con DM tipo 1 después de trasplantar 800.000 islotes. A las dos semanas el enfermo presentó un episodio de rechazo perdiéndose la función del trasplante. Otro caso con la misma cuantía de implante mantuvo la insulino-independencia durante 10 meses <sup>(49)</sup>. Posteriormente, Warnock et al <sup>(50)</sup> publicaron unos resultados similares en dos pacientes. El lugar de implantación más utilizado es el hígado, inyectando la solución de islotes por vía percutánea en la vena porta de modo que embolice el lecho sinusoidal hepático donde quedan atrapados.

Uno de los problemas fundamentales de este procedimiento es el rechazo inmunológico que se trata de resolver con la encapsulación de los islotes y con las técnicas de inducción de tolerancia en el receptor, como puede ser el trasplante de islotes en el timo.

### **1.1.8.3. Trasplante de páncreas**

Hoy en día, el trasplante de páncreas es una técnica aceptada en todo el mundo, consiguiéndose con éste el estado euglucémico insulino-independiente con normalización de la HbA1c <sup>(51)</sup>. No obstante, este procedimiento no está exento de complicaciones, algunas de ellas asociadas al fallecimiento del enfermo. La indicación más frecuente en la actualidad es el trasplante simultáneo de páncreas y de riñón, pudiendo hacerse también el pancreático aislado, o después de un trasplante renal previo.

## **1.2. TRASPLANTE DE PÁNCREAS**

### **1.2.1. HISTORIA DEL TRASPLANTE DE PÁNCREAS**

El primer trasplante experimental de páncreas lo realizó Hedon, en 1892 <sup>(52)</sup>, implantando una porción de páncreas en el tejido subcutáneo de un perro, previniendo así el desarrollo de diabetes. El descubrimiento de la insulina, en 1922, por Banting y Best <sup>(53)</sup> supuso un freno para la investigación en el trasplante de páncreas, ya que el tratamiento con esta hormona aumentó la supervivencia de los pacientes diabéticos. Sin embargo, se empezaron a observar las complicaciones evolutivas de la enfermedad, constituyendo a partir de entonces las causas principales de morbi-mortalidad. Posteriormente, a finales de los sesenta y principios de los setenta se empezaron a tratar algunas de estas complicaciones, como la nefropatía terminal mediante un trasplante renal <sup>(54)</sup> y la retinopatía con láser. Aunque se habían establecido tratamientos para la diabetes, las complicaciones evolutivas persistían por lo que se continuaba investigando en el campo del trasplante. Así, se realizó el primer trasplante en humanos, en 1966, por Kelly y Lillehei <sup>(55)</sup>, en la Universidad de Minnesota. Este trasplante fue simultáneo de páncreas y riñón, recuperando el paciente el estado



euglucémico, pero falleciendo a los dos meses por rechazo y sepsis. Posteriormente, Lillehei et al <sup>(56)</sup>, en el mismo hospital, trasplantaron una serie de 13 pacientes, funcionando solamente un injerto al pasar un año. En otros lugares del mundo como Nueva York, Estocolmo y Minnesota, los cirujanos Gliedman, Groth y Sutherland, respectivamente, continuaron con este procedimiento y con un pequeño número de casos, aunque creciente, desde 1978 hasta el momento actual en que se realizan más de 1.000 trasplantes pancreáticos anuales en todo el mundo.

Desde el primer trasplante se han descrito diferentes técnicas de drenaje de la secreción endocrina y exocrina. En cuanto a la secreción exocrina la técnica original consistió en implantar un injerto segmentario con el conducto de Wirsung ocluido. Posteriormente se fueron sucediendo la derivación con una duodenostomía cutánea, la duodenoyeyunostomía en Y de Roux, la anastomosis de la papila de Vater del injerto con el intestino del receptor, el abandono del conducto pancreático drenando libremente en la cavidad abdominal y la inyección de polímeros en el conducto de Wirsung <sup>(57)</sup>. En 1979 se realizó el primer trasplante con un injerto procedente de donante vivo <sup>(58)</sup>. La derivación a la vía urinaria, inicialmente descrita por Gliedman et al <sup>(59)</sup> al principio de la década de los 70, consistía en anastomosar el conducto pancreático de un injerto segmentario al uréter del receptor. Esta técnica fue modificada por Sollinger et al <sup>(60)</sup> en la década de los 80, anastomosando el injerto pancreatoduodenal completo a la vejiga. Con esta técnica se puede utilizar la cifra de amilasa en orina como marcador de rechazo, pero la pérdida de la secreción pancreática de forma crónica puede producir deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas (acidosis metabólica), cistitis tanto infecciosa como química y pancreatitis del injerto por reflujo urinario. Debido a esto un porcentaje importante de los pacientes requerirán una nueva intervención para reconvertir la derivación de la secreción exocrina al intestino <sup>(61)</sup>. La derivación de la secreción endocrina en la mayor parte de los casos se efectuaba a la circulación sistémica. Sin

embargo, en 1993, Gaber et al <sup>(62)</sup>, describieron una nueva técnica con drenaje endocrino venoso portal y exocrino al intestino, disminuyendo así la hiperinsulinemia periférica asociada al drenaje sistémico.

### **1.2.2. CANDIDATOS A TRASPLANTE DE PÁNCREAS:**

Tanto el trasplante de páncreas como el de islotes necesitan de un tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo y mantener una función correcta. En los enfermos que no están previamente obligados a un tratamiento inmunosupresor, los beneficios del trasplante son evidentes cuando las complicaciones de la diabetes superan a los potenciales efectos secundarios de la inmunosupresión. Así sucede, por ejemplo, en los enfermos que presentan crisis graves de hipoglucemia con riesgo de fallecimiento asociado al tratamiento insulínico. Los pacientes con complicaciones evolutivas progresan hacia la ceguera, amputaciones y fracaso renal. El mejor momento para realizar un trasplante de páncreas sería antes de la aparición de estas complicaciones. No obstante, en la mayor parte de los casos el trasplante se hace en una fase evolutiva avanzada, con presencia de nefropatía, retinopatía y neuropatía (“triopatía”), debido a la dificultad en predecir cuando van a aparecer estas complicaciones. Partiendo de la base de que estos efectos producidos por la diabetes son irreversibles se ha intentado hacer el trasplante en una fase más precoz (prediálisis). En este supuesto puede trasplantarse el páncreas de forma aislada (aclaramiento de creatinina  $> 70$  ml/min) o combinado con el renal (aclaramiento de creatinina  $< 40$  ml/min). Así se consiguen unos resultados similares a los obtenidos en los enfermos dializados en cuanto a supervivencia del paciente y del injerto, pero con una rehabilitación mejor y más precoz en los enfermos no dializados <sup>(63)</sup>.

### **1.2.3. INDICACIONES Y TIPOS DE TRASPLANTE PANCREÁTICO**

Las indicaciones se dividen fundamentalmente en las de aquellos pacientes que presentan una nefropatía terminal y van a requerir un trasplante combinado pancreático-renal,

y los que no están en una etapa terminal de su nefropatía y sólo van a precisar un trasplante de páncreas. Según el Registro Internacional de Trasplante de Páncreas (IPTR), en el 4% de los casos se realiza un trasplante pancreático en el contexto de un trasplante multiorgánico conjuntamente con hígado, intestino y/o riñón <sup>(64)</sup>. Las distintas opciones para realizar un trasplante pancreático son: a) Trasplante pancreático-renal simultáneo (TPRS); b) Trasplante pancreático después del renal (TPDR); c) Trasplante pancreático aislado (TPA); y d) Trasplante pancreático dentro del multiorgánico.

Las indicaciones varían poco entre los distintos grupos, exponiendo a continuación las seguidas en nuestro protocolo <sup>(65)</sup> (Tablas 2, 3 y 4).

---

**TABLA 2. Indicaciones del trasplante pancreático-renal simultáneo.**

---

1. Edad: Entre 18-55 años.
  2. Diabetes tipo 1 o tipo 2 y nefropatía terminal (en diálisis) o preterminal (aclaramiento de creatinina < 40 ml/ min) con neuropatía y/o retinopatía grave.
  3. Ausencia de contraindicaciones.
- 

---

**TABLA 3. Indicaciones del trasplante pancreático después del renal (TPDR).**

---

1. Edad: Entre 18-55 años.
  2. Enfermos con trasplante renal previo que han presentado pocos o ningún episodio de rechazo del injerto.
  3. Glucemia inestable con requerimientos variables de insulina y tendencia al desarrollo de complicaciones por la diabetes.
  4. Ausencia de contraindicaciones.
-

TABLA 4. *Indicaciones del trasplante pancreático aislado.*

- 
1. Edad: Entre 18-55 años.
  2. Diabetes insulino-dependiente.
    - 2.1. Nivel de péptido C < 0,2 ng/ml con prueba de estímulo.
    - 2.2. Diabetes insulino-dependiente de más de 10 años de evolución.
    - 2.3. Edad de comienzo de la diabetes: antes de los 35 años.
  3. Criterios fundamentales: debe existir al menos uno de éstos:
    - 3.1. Nefropatía diabética: Proteinuria entre 150 mg y 3 g/día y aclaramiento de creatinina  $\geq$  60 ml/min. Si el aclaramiento es < 40 ml/min, se debe hacer un TPRS. Entre 40-60 ml/min se trata con tacrolimus hasta alcanzar niveles terapéuticos y se observa la repercusión sobre el aclaramiento de creatinina (si desciende por debajo de 40 ml/min, se hace TPRS).
    - 3.2. Neuropatía autonómica:
      - 3.2.1. Sintomatología de neuropatía gastrointestinal y vaciamiento gástrico anormal.
      - 3.2.2. Determinaciones de TA compatibles con hipotensión ortostática.
      - 3.2.3. Reflejos autonómicos cardiovasculares anormales.
    - 3.3. Diabetes lábil o fallo de la insulino-terapia: cualquiera de los siguientes supuestos:
      - 3.3.1. Hospitalización > 90 días por difícil control glucémico.
      - 3.3.2. Seis o más episodios de hipoglucemia por mes que hayan requerido tratamiento urgente.
      - 3.3.3. Cuatro o más episodios de hipoglucemia inexplicada.
  4. Reserva cardíaca suficiente.
    - 4.1. Prueba de esfuerzo con Talio o ecocardiografía de estrés con dobutamina. Si se sospecha isquemia coronaria: coronariografía y eventual tratamiento.
  5. Ausencia de contraindicaciones.
- 

El trasplante pancreático en los diabéticos tipo 2 es un tema controvertido. Estos constituyen el 75% de todos los enfermos con insuficiencia renal crónica terminal, significativamente de mayor edad y con menos probabilidad de trasplantarse el riñón que los diabéticos tipo 1. Además, el inicio gradual de la diabetes tipo 2 predispone a la enfermedad cardiovascular más avanzada por el periodo prolongado de hiperglucemia no tratada durante la fase de diabetes no diagnosticada. Sin embargo, en la revisión de los resultados del Registro Internacional, se ha observado que el 5,9% de los trasplantes pancreáticos corresponden a esta indicación, obteniéndose resultados similares en comparación con el trasplante simultáneo de páncreas-riñón en diabetes tipo 1. Sin embargo, para equiparar los

resultados de la diabetes 2 con la tipo 1, se deben seleccionar de forma estricta los candidatos a trasplante de páncreas-riñón por diabetes tipo 2. Así, estos enfermos deben cumplir los siguientes requisitos: índice de masa corporal (IMC)  $<32 \text{ kg/m}^2$ , mínimas comorbilidades cardiovasculares e inicio tardío de la diabetes con limitada resistencia a la insulina (dosis  $<1\text{U/kg/día}$ ) durante los últimos 5 años. Por otro lado, los enfermos con insuficiencia renal crónica terminal que tienen  $\text{IMC} > 32 \text{ kg/m}^2$  con requerimientos de dosis altas de insulina durante más de 6 años pueden tener un mejor control glucémico mediante la realización de una cirugía de la obesidad (bypass gástrico, gastroplastia) antes de considerar el trasplante pancreático.

La mayoría de los TPRS, con injertos de un mismo donante, se realizan con órganos procedentes de cadáver, y en algunos centros un pequeño porcentaje (10% en la Universidad de Minnesota en el periodo 1994-2002) proceden de un donante vivo <sup>(57)</sup>. En el caso de TPRS de diferente donante la mayoría se realizan con páncreas procedente de cadáver y riñón de donante vivo <sup>(66)</sup>, y en una minoría con cada injerto de diferente cadáver. La mayoría de los trasplantes pancreáticos segmentarios procedentes de donante vivo se han realizado en la Universidad de Minnesota, habiendo disminuido su frecuencia en los últimos años. Entre las ventajas del trasplante de donante vivo se refieren la baja tasa de rechazo a largo plazo y la eliminación del tiempo en lista de espera para el trasplante y su eventual riesgo de mortalidad en la misma, sobre todo en los candidatos a trasplante simultáneo de páncreas-riñón. Sin embargo, no hay que desdeñar los riesgos asociados a esta técnica en el donante, como son las complicaciones quirúrgicas (esplenectomía en el 15%, pancreatitis en el 5%, fístula) y niveles más altos de glucemia y más bajos de insulina en el 25% de los donantes después de la hemipancreatectomía distal.

En el caso de TPDR, tras la introducción del tacrolimus y posteriormente del micofenolato mofetilo (MMF), ha disminuido el número de pacientes trasplantados con

órganos procedentes de donante vivo, ya que el índice de rechazo renal con estos fármacos es menor y el tiempo en lista de espera para un trasplante solitario de páncreas es relativamente corto.

En la categoría de trasplante de páncreas de donante cadáver y trasplante renal de donante vivo, la Universidad de Maryland <sup>(67)</sup> cuenta con una importante experiencia realizando la mayor parte de los casos en situación de urgencia con el donante renal localizado. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, con esta modalidad de trasplante, la tasa de pérdida del injerto pancreático por rechazo es significativamente más alta que en el trasplante simultáneo de páncreas-riñón con ambos órganos procedentes de cadáver (13% vs. 5,7%).

#### **1.2.4. CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS Y RELATIVAS DEL TRASPLANTE PANCREÁTICO**

Los criterios de exclusión son similares a los descritos para otros trasplantes de órganos, estableciendo una relación de contraindicaciones absolutas y otras relativas (Tabla 5). En la actualidad con los nuevos fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH, se ha realizado el trasplante pancreático en 6 casos, habiendo conseguido buena función del injerto pancreático en solo 3 de los 4 casos de la serie de Grossi et al <sup>(68)</sup>. En esta misma serie se refiere que todos los enfermos presentaron infecciones precoces y complicaciones quirúrgicas que requirieron una relaparotomía.

La edad del receptor es una contraindicación relativa para el trasplante de páncreas, ya que éste puede realizarse a cualquier edad siempre que el enfermo presente un estado general que le permita sobrevivir a la cirugía <sup>(69)</sup>, teniendo en cuenta que, para algunos autores, los enfermos mayores de 50 años tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones posoperatorias <sup>(70)</sup>, aunque para otros, según un reciente estudio comparativo entre receptores menores y mayores de 50 años, la supervivencia del enfermo y del injerto son similares en ambos grupos

<sup>(71)</sup>. No obstante, debe valorarse la edad biológica y sopesarse los beneficios y riesgos que supone el trasplante, teniendo en consideración que los enfermos con alto riesgo quirúrgico, no susceptibles de un trasplante de páncreas, deben ser evaluados para un trasplante de islotes si reúnen las indicaciones establecidas.

TABLA 5. *Contraindicaciones del trasplante pancreático.*  
*Hospital Universitario 12 de Octubre.*

1. Absolutas	
1.1.	Gangrena periférica progresiva.
1.2.	Infecciones activas.
1.3.	Enfermedad tumoral, salvo resección 5 años antes y sin recidiva.
1.4.	Enfermedad neuro-psiquiátrica grave.
1.5.	Serología VIH +.
1.6.	Drogadicción i.v.
2. Relativas	
2.1.	Edad > 60 años.
2.2.	Retinopatía hemorrágica progresiva.
2.3.	Ateroma ilio-femoral.
2.4.	Enfermedad ulcerosa gastroduodenal activa.
2.5.	Insuficiencia cardíaca terminal. (*)
2.6.	Insuficiencia coronaria grave intratable. (*)
2.7.	Insuficiencia respiratoria crónica terminal. (*)
2.8.	Insuficiencia hepática terminal. (*)
2.9.	Neuropatía periférica incapacitante (encamados).

(\*): Tx. pancreático sólo si antes se ha realizado el Tx. de estos órganos.

En muchos programas, la obesidad mórbida se considera un criterio de exclusión de trasplante de órganos. Los enfermos obesos no sólo son candidatos difíciles desde el punto de vista técnico, sino que tienen un alto riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con su exceso de peso: respiratorias, cardiovasculares, infección de herida, dehiscencia aponeurótica y hernia incisional. Por tanto, los candidatos obesos (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>) deben perder peso antes del trasplante de páncreas. Se han publicado 4 casos de cirugía bariátrica pre-trasplante pancreático, por vía laparoscópica o laparotómica, como mejor método para conseguir un peso normal antes del trasplante. Así, antes de la cirugía bariátrica el IMC era entre 38-60

kg/m<sup>2</sup> y antes del trasplante entre 23-38 kg/m<sup>2</sup>, siendo normal la función del injerto al final del seguimiento postrasplante<sup>(72)</sup>.

En el Documento de Consenso de Trasplante de Páncreas, de la ONT<sup>(73)</sup>, se establecen las siguientes contraindicaciones relativas de trasplante pancreático: enfermos <18 años y >50 años, hemorragia retiniana reciente, fumador activo, IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>, anticuerpos citotóxicos circulantes > 25% y serologías VHB y VHC positivas.

### **1.2.5. EVALUACIÓN DE LOS CANDIDATOS A TRASPLANTE**

#### **PANCREÁTICO**

Dentro del protocolo de pruebas pretrasplante es importante descartar la enfermedad coronaria, asintomática en 30% de los enfermos con diabetes tipo 1, y fallo renal terminal, los cuales presentan estenosis coronaria<sup>(74)</sup>.

Mediante la ecocardiografía de esfuerzo o con dobutamina se puede sospechar la lesión de isquemia, aunque otros autores directamente realizan una coronariografía en enfermos mayores de 45 años por la alta probabilidad de enfermedad coronaria isquémica. Otra patología importante a descartar por su importancia técnica es la ateromatosis de las arterias ilíacas comunes y externas, ya que es la zona donde se va a realizar la anastomosis arterial con el injerto pancreático. Así, se realiza un angio-TAC aorto-ilíaco a todos los candidatos a trasplante. Los protocolos de evaluación preoperatoria utilizados por los distintos grupos son similares, adaptándose el nuestro a los ya existentes.

### **1.2.6. EVALUACIÓN DE LOS DONANTES DE PÁNCREAS**

#### **1.2.6.1. Criterios de aceptación y exclusión**

En general, casi todos los cadáveres con muerte cerebral se consideran aptos para la realización de una extracción multiorgánica: hígado, riñones, corazón y pulmones, a la que puede sumarse la del páncreas salvo en los casos de donantes diabéticos o que presenten un



traumatismo pancreático <sup>(75)</sup>. Los criterios de aceptación y exclusión de donantes se ajustan, en líneas generales, a los de varios autores <sup>(76-77)</sup>.

Algunos grupos consideran que los donantes mayores de 45 años se deben aceptar con precaución y después de una selección meticulosa <sup>(78)</sup>. Así, la edad del donante entre 45-50 años se considera como una contraindicación relativa para el trasplante de páncreas, según manifiestan equipos con amplia experiencia debido a una tasa más baja de supervivencia del injerto cuando el donante es mayor de 45-50 años <sup>(79)</sup>. No obstante, según datos del Registro de EE.UU., desde 1996 a 2005, el 5% de los injertos pancreáticos procedían de donantes mayores de 50 años <sup>(80)</sup>. La causa de muerte del donante está frecuentemente asociada a la edad de éste. Así, la mayoría de los donantes que mueren por enfermedad cerebro-vascular son mayores de 45 años, lo cual implica una posible afectación aterosclerótica generalizada, que lógicamente incluye la alteración vascular del injerto pancreático. Se han establecido una serie de condiciones para la utilización de donantes de páncreas mayores de 45 años para que favorezcan el buen funcionamiento una vez trasplantados, tales como que el donante sea de sexo femenino, IMC <30 kg/m<sup>2</sup>, causa traumática de muerte cerebral, estabilidad hemodinámica y corta estancia hospitalaria <sup>(81)</sup>. Los enfermos que más se van a beneficiar de la utilización de injertos pancreáticos >45 años serán los que tienen probabilidades limitadas para el trasplante (grupos sanguíneos 0, B o altamente sensibilizados), enfermos con diabetes inestable, mayores de 50 años, diálisis prolongada o enfermedad vascular periférica o cardiovascular avanzada <sup>(77)</sup>.

La mayor parte de los grupos consideran la obesidad del donante como una contraindicación relativa, ya que los injertos con degeneración grasa pueden presentar con más facilidad pancreatitis, trombosis e infecciones. Esta grasa está muy mal vascularizada y, por lo tanto, es más propensa a la lesión de isquemia-reperfusión y necrosis grasa, la cual evoluciona a colecciones líquidas que se convierten en nidos de infección <sup>(82)</sup>. En una reciente

revisión se ha observado una menor supervivencia del injerto a 3 años cuando proceden de donantes con  $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$  en comparación con donantes con  $\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$  <sup>(83)</sup>. Por tanto, los páncreas de donantes obesos se deben rechazar para trasplante, salvo algunos casos que presentan escasa o nula infiltración grasa.

Además, se ha relacionado la utilización de injertos procedentes de donantes con peso  $\leq 50 \text{ Kg}$  con un mayor índice de complicaciones, fundamentalmente de trombosis debido a una mayor dificultad técnica <sup>(84)</sup>.

Una historia de alcoholismo del donante se puede asociar a esteatosis pancreática, incluso en ausencia de obesidad. Sin embargo, es importante distinguir la infiltración grasa del parénquima del depósito de grasa peripancreática, lo cual se consigue movilizándolo completamente el páncreas <sup>(77)</sup>.

En la valoración macroscópica del injerto es más importante la presencia de arterioesclerosis en la arteria mesentérica superior o en el tronco celiaco que la propia edad <sup>(85)</sup>. La mayoría de los cirujanos excluyen para trasplante los injertos pancreáticos que presentan calcificaciones, fibrosis extensa, infiltración grasa, edema importante y aterosclerosis visceral <sup>(77)</sup>. Así, el donante ideal de páncreas sería el fallecido por traumatismo cerebral, edad comprendida entre 10 y 40 años e  $\text{IMC} < 27,5 \text{ kg/m}^2$  <sup>(77)</sup>.

La hiperamilasemia, que se considera como una contraindicación relativa, puede estar causada por un traumatismo pancreático (siendo en este caso motivo de exclusión del injerto, al igual que otras causas como un cáncer metastásico o una insuficiencia renal grave), o puede producirse por un infarto cerebral <sup>(86)</sup>, tratamiento con esteroides, isquemia intestinal o lesión de glándulas salivares asociada a traumatismo cerebral. Determinados grupos de trasplante no consideran ningún impedimento la presencia de hiperamilasemia, mientras que otros rechazan los donantes que tienen niveles altos de amilasa o más concretamente valores 2-3 veces superiores al considerado normal <sup>(87)</sup>.

Aproximadamente en la mitad de los potenciales donantes de páncreas se encuentran unas cifras de glucemia superiores a 200 mg/ml, atribuyéndose a la administración de sueros glucosados, a los esteroides y a un déficit de la reserva funcional de las células  $\beta$  <sup>(88)</sup>. Cuando se observan niveles elevados de glucemia en los donantes, se recomienda administrar sueros sin glucosa y repetir la determinación en una hora. También se puede valorar la glucemia del donante al ingreso o determinar la HbA1c o péptido C si persiste la duda.

Las intervenciones previas en la cavidad abdominal, salvo que hayan afectado al duodeno, páncreas o bazo, no se consideran contraindicaciones para la utilización del injerto pancreático <sup>(89)</sup>. La esplenectomía reciente por el traumatismo que conlleva la muerte cerebral no contraindica la utilización del páncreas, siempre que se excluya la trombosis vascular o el traumatismo de la cola del páncreas <sup>(77)</sup>.

Los donantes con historia tumoral reciente, excepto los tumores de piel (no melanoma) y algunos cerebrales, no se consideran como donantes. El riesgo de utilizar donantes con historia antigua de tumores ya tratados y considerados curados, aunque conlleve un riesgo leve de transmisión tumoral al receptor, no deben utilizarse para trasplante de páncreas ya que este órgano no se considera vital como lo son el corazón o el hígado.

La bacteriemia no se considera una contraindicación para donación, ya que en ausencia de sepsis rara vez se transmitirán las infecciones, sobre todo, como es práctica habitual, si se administran al receptor, durante varios días, antibióticos i.v. específicos contra los gérmenes aislados. Igualmente, los donantes con meningitis bacteriana, específicamente tratada, se aceptan como donantes, algo contrario a lo que sucede con los que presentan meningitis de etiología viral <sup>(77)</sup>.

Los injertos de donantes con hepatitis C se pueden trasplantar en receptores con hepatitis C, mientras que los que presentan infección por virus B con anti-Hbc+ se pueden

trasplantar en receptores con anti-Hbs(+) con escaso riesgo de transmisión viral fundamentalmente si la inmunoglobulina M del anti-Hbc es negativa <sup>(90)</sup>.

Recientemente se ha diseñado una puntuación para valorar la calidad del injerto pancreático, que se basa en 8 parámetros clínicos: edad, IMC, estancia en UCI, parada cardíaca, Na, amilasemia, lipasemia, uso de noradrenalina y uso de dopamina. Cuando la puntuación es < 17, el donante se considera ideal <sup>(91)</sup>.

#### **1.2.6.2. Donantes de páncreas por asistolia controlada (tipo III de Maastricht)**

Los donantes en asistolia no controlada (tipo II de Maastricht) se definen como los que presentan parada cardiorrespiratoria de forma inesperada. En España se localiza la mayor experiencia en cuanto a la utilización de injertos hepáticos procedentes de estos donantes. Sin embargo, este tipo de trasplante hepático está penalizado con una mayor tasa de disfunción y complicaciones biliares postrasplante. El injerto pancreático tolera muy mal la hipotensión arterial y los tiempos de isquemia caliente muy prolongados, típicos en donantes asistólicos <sup>(92)</sup>. Por tanto, actualmente no se contempla la utilización de injertos pancreáticos procedentes de donantes en asistolia no controlada.

Los donantes en asistolia controlada se definen como los potenciales donantes en los que debido a su pronóstico vital se considera inútil la prolongación del tratamiento, planificando la retirada de las medidas de soporte vital en la UCI o en el quirófano <sup>(93)</sup>, donde se realizará la extracción de los órganos. En la primera experiencia americana, utilizando 57 injertos pancreáticos, comparándolos con donantes en muerte cerebral, no hubo diferencias significativas en cuanto a la supervivencia a 5 años, a pesar de una mayor incidencia de trombosis, disfunción del injerto renal y estancia hospitalaria más prolongada en el grupo de asistolia controlada <sup>(94)</sup>. En otra serie inglesa multicéntrica reciente, de 134 donantes en asistolia, los resultados en cuanto a supervivencia del injerto y del enfermo fueron similares al comparar los procedentes de donantes en muerte cerebral con los donantes en asistolia

controlada<sup>(95)</sup>. Siguiendo la experiencia de varias series, los criterios de selección se muestran en la tabla 6.

La muerte del donante se declara a los 5 minutos de la parada cardiorrespiratoria, iniciándose a continuación la extracción del injerto. La extracción rápida comienza con una laparotomía seguida de canulación aórtica o de la arteria ilíaca derecha. Si existe previo consentimiento de canulación (no permitido en Inglaterra), se pueden disecar y canular los vasos femorales antes del fallecimiento. Una vez declarada la muerte del donante, se procede a la heparinización y perfusión con solución de preservación antes de realizar la laparotomía. La extracción suele realizarse en bloque separándose los injertos en banco en una fase posterior<sup>(96,97)</sup>. El resto de la técnica es similar a la extracción convencional.

El tiempo de isquemia caliente se define como el tiempo desde la parada cardiorrespiratoria hasta el momento de perfusión fría, que debe ser lo más corto posible<sup>(97)</sup>. El tiempo desde la retirada del tratamiento vital del donante hasta el inicio de la perfusión suele ser menos de 30 minutos.

TABLA 6. *Criterios de selección de donantes en asistolia controlada*

-	Edad: 5-55 años
-	IMC: < 30
-	Adecuada perfusión <i>in situ</i>
-	Retirada hasta la parada cardíaca: <60 minutos
-	Contraindicaciones absolutas: diabetes, pancreatitis aguda necrotizante, pancreatitis crónica, infecciones, sepsis, cirugía pancreática, tumores.
-	Contraindicaciones relativas: traumatismo pancreático, hiperamilasemia, hiperglucemia, requerimiento de altas dosis de insulina.

### **1.2.6.3. Donante vivo de páncreas**

El trasplante de páncreas de donante vivo representa el 0,5% del total, habiéndose realizado 155 trasplantes hasta el 2008, correspondiendo el 81% a los realizados en el Hospital de la Universidad de Minnesota<sup>(98)</sup>. Al igual que en el donante cadáver se pueden realizar las 3 modalidades: trasplante pancreático aislado, después del renal y combinado con el renal procedente también del mismo donante vivo o de donante cadáver. Se han esgrimido una serie de argumentos para promocionar el trasplante pancreático de donante vivo<sup>(99,100)</sup>: a) mortalidad del 6% en enfermos diabéticos en lista de espera de trasplante pancreático-renal; b) el número de enfermos en lista de espera es el doble de los que se trasplantan al año, aumentando anualmente un 15% más de enfermos; c) morbi-mortalidad más alta y peor calidad de vida entre los diabéticos en diálisis frente a los dializados no diabéticos; d) desde el punto de vista económico, el trasplante en la fase de prediálisis es una tercera parte más barato que la diálisis; e) menor riesgo inmunológico y de infección, menor necesidad de inmunosupresión y menor tiempo de preservación del injerto; y f) expansión del número de donantes.

Sin embargo, se refieren otros argumentos por los que se muestra cierta reticencia a realizar el trasplante de donante vivo: el páncreas es un órgano impar cuya resección parcial presenta riesgo de complicaciones quirúrgicas graves en el 5% de los casos (pancreatitis, fistula, pseudoquiste, esplenectomía por desgarró, etc.), así como metabólicas (deterioro del metabolismo de la glucosa), aunque la mortalidad es nula en las distintas series<sup>(99)</sup>.

Los donantes vivos deben reunir ciertos criterios para ser efectivos. Así, no deben tener antecedentes de diabetes gestacional ni evidencia de resistencia a la insulina. En el protocolo metabólico de la Universidad de Minnesota, los donantes deben reunir los siguientes criterios: aumento de >300% de la insulina basal en respuesta a la glucosa o arginina, HbA1C < 6%, niveles basales de insulina en ayunas < 20 micromol/l, niveles de

glucemia < 150 mg/ml durante el test de tolerancia con 75 gr de glucosa, IMC <27 kg/m<sup>2</sup> y ausencia de autoanticuerpos antiislotos. Después de realizar el protocolo de estudio, sólo el 15-20% será apto para donante vivo<sup>(99)</sup>.

#### **1.2.6.4. Mantenimiento de los donantes**

Tras las maniobras de resucitación todos los potenciales donantes de órganos se deben estabilizar desde el punto de vista hemodinámico y respiratorio. Es frecuente la hipotensión provocada por las pérdidas sanguíneas y por el traumatismo craneal. Para su corrección es preciso administrar soluciones coloides y hemoderivados, además de cristaloides. Es necesario instalar un catéter venoso central, una vía arterial y en ocasiones un catéter en arteria pulmonar<sup>(101)</sup>. Es preferible una administración rápida de fluidos para el mantenimiento de la diuresis, aunque el páncreas no necesita una excesiva presión arterial ni venosa para su perfusión.

La inestabilidad hemodinámica puede persistir a pesar de un adecuado aporte de fluidos por lo que en ocasiones es necesario administrar drogas vasoactivas. El objetivo es mantener una tensión sistólica mínima de 90 mmHg, especialmente durante el periodo inicial de reposición de volumen. Cuando se ha normalizado la presión arterial se deben retirar las drogas vasoactivas si es posible. En los donantes con muerte cerebral es frecuente la poliuria causada por diuresis osmótica, por administración de diuréticos o por el desarrollo de una diabetes insípida. Es esencial la corrección de las alteraciones electrolíticas y la administración de vasopresina si se diagnostica una diabetes insípida.

La saturación arterial de oxígeno se debe mantener por encima del 95%, los niveles de pCO<sub>2</sub> entre 40-45 mmHg y el hematocrito alrededor del 30%. Además es importante prevenir la hipotermia no infundiendo líquidos fríos, manteniendo una correcta temperatura ambiental y con calentamiento de la superficie corporal. La hipotermia puede deberse a la pérdida de la función reguladora térmica del hipotálamo, causando arritmias cardíacas y empeoramiento del

metabolismo celular con disminución de la perfusión tisular y coagulopatía, lo cual requiere corrección <sup>(101)</sup>.

La disfunción del eje hipotálamico-hipofisario-suprarrenal, producida por la muerte cerebral, provoca una diabetes insípida y una depleción de cortisol y hormona tiroidea. Los niveles bajos de hormona tiroidea reducen la producción de ATP, dando lugar a un metabolismo anaerobio, disfunción orgánica e hipotensión <sup>(102)</sup>. La administración de levotiroxina a los potenciales de donantes mejora la inestabilidad hemodinámica disminuyendo los requerimientos de vasopresores y previniendo el colapso cardiovascular <sup>(103)</sup>.

Como ya se ha comentado anteriormente, la hiperglucemia no es un criterio de exclusión del donante. Sin embargo, debe corregirse con insulina para minimizar su potencial toxicidad sobre las células  $\beta$  del páncreas, la cual se asocia a disfunción postrasplante del injerto <sup>(88)</sup>.

Así, es fundamental el correcto mantenimiento del donante para la preservación óptima de los órganos. Se debe insistir en tratar de evitar la excesiva infusión de líquidos que puede causar edema pancreático y en prevenir y tratar la hiperglucemia para el buen funcionamiento de las células  $\beta$ .

#### **1.2.6.5. Técnicas de extracción pancreática**

La técnica utilizada para el trasplante pancreático de órgano completo consiste en la extracción del bloque duodeno-pancreático. El injerto segmentario de cuerpo y cola, que se puede obtener de donante vivo o cadáver, vascularizado por la arteria y vena esplénica, solo lo ha utilizado el grupo de Minneapolis <sup>(104)</sup>.

##### **1.2.6.5.1. Extracción estándar**

La técnica de extracción estándar pancreático-duodenal, hepática e incluso intestinal, se inicia con una incisión cruciforme. A continuación se libera el colon derecho, la aorta y la cava



distales, con ligadura y sección de la arteria mesentérica inferior (AMI) en su origen y disección de la arteria mesentérica superior (AMS) por encima de la vena renal izquierda. Posteriormente se realizan las siguientes maniobras: movilización de Kocher, sección del ligamento gastrocólico, sección con grapadora de la primera porción duodenal, ligadura y sección del colédoco suprapancreático, ligadura y sección de la arteria gastroduodenal, disección de la arteria esplénica, disección, ligadura y sección de los vasos coronarios, disección de la aorta supraceliaca, sección con grapadora del primer asa yeyunal y disección del bazo y cuerpo-cola del páncreas. Una vez colocadas las cánulas en la aorta infrarrenal y en una rama de la vena mesentérica superior (VMS), se procede a la heparinización sistémica y se liga la aorta distal y se inicia la perfusión con solución de preservación. Al final se secciona la arteria esplénica, la AMS en sus orígenes y la vena porta, extrayéndose el injerto duodeno-pancreático que se coloca sumergido en una bolsa con solución de preservación donde permanecerá hasta su preparación en banco <sup>(105)</sup>.

#### **1.2.6.5.2. Extracción rápida**

Se utiliza en donantes inestables con riesgo de parada cardíaca para así evitar la pérdida de los órganos. Para ello, se realiza el aislamiento de la aorta abdominal distal y supraceliaca, la vena cava abdominal distal y la VMS en la raíz del mesenterio, procediendo posteriormente a la canulación, heparinización sistémica e inicio de la perfusión con solución de preservación. De esta forma se extraen todos los órganos en bloque (páncreas, hígado, riñones, intestino), realizándose más adelante la disección en banco <sup>(106)</sup>.

#### **1.2.7. SOLUCIONES DE PRESERVACIÓN DEL INJERTO PANCREÁTICO.**

Las soluciones de preservación se utilizan para mantener el órgano que se va a trasplantar en condiciones óptimas, desde que se extrae en el donante hasta que se reperfunde en el receptor. La preservación de órganos se lleva a cabo mediante un fluido con el que se enfría y mantiene el injerto a 4° C, reduciendo así el metabolismo. Además, por medio de este

líquido se preserva la integridad anatómica y funcional de las células hasta que se lleva a cabo la reperfusión en el receptor.

En el mantenimiento del injerto pancreático hay que tener en cuenta que éste se extrae con un segmento duodenal, que es más sensible al daño por isquemia fría que otros órganos. Además el páncreas es un órgano de bajo flujo si se compara con el riñón, por lo que es más sensible a una posible lesión por barotrauma debiéndose así evitar una perfusión excesiva de esta glándula.

El método de preservación más utilizado ha sido el mantenimiento mediante un fluido frío, habiéndose utilizado varios tipos de soluciones con los mismos objetivos. El mantenimiento del pH, la prevención del edema celular y de la lesión por radicales libres, así como asegurar un adecuado suplemento de nutrientes para las necesidades metabólicas (incluido oxígeno en algunos) son las bases de este tipo de preservación. Con este fluido se preservan los órganos entre 4° C y 8° C para reducir el metabolismo.

A lo largo de la historia del trasplante de órganos se han utilizado diferentes soluciones de preservación, iniciándose con la solución de Collins en los años 70, siguiéndose con la solución de Euro-Collins que supuso una mejora al eliminar el magnesio que facilitaba la precipitación. En la Universidad de Minnesota, en los años 80 se utilizó fundamentalmente una solución de plasma hiperosmolar modificada y filtrada con un gel de sílice (solución SGF) que preservaba el injerto durante más de 24 h <sup>(107)</sup>.

A finales de los 80 la solución de la Universidad de Wisconsin o de Belzer sustituyó a la anterior, al demostrar en el trasplante experimental una supervivencia del injerto del 50% frente al 22% con la SGF en periodos de 96 h <sup>(108)</sup>.

La solución de preservación de Celsior es un fluido extracelular, de baja viscosidad, con propiedades antioxidantes y antiedema, desarrollada en principio para el trasplante cardíaco <sup>(109)</sup>, y posteriormente utilizada en el trasplante pulmonar, hepático y renal. Boggi et

al <sup>(110)</sup> compararon las soluciones de preservación de Celsior y de Wisconsin en el trasplante pancreático, concluyendo que presentaban una seguridad similar. En nuestra experiencia confirmamos, en un estudio comparativo entre las soluciones de Celsior y Wisconsin, que ambas son igualmente efectivas para conservar la función del injerto pancreático <sup>(111)</sup>. Recientemente se ha utilizado otra solución llamada HTK (ketoglutarato-triptófano-histidina), de baja viscosidad y menor contenido en Na que la de Wisconsin, con la que los resultados han sido discordantes. Por tanto, en la actualidad no está claro cuál es la mejor solución, y en algunos centros se continúa usando como estándar la de Wisconsin, aunque la solución de Celsior ofrece la ventaja de ser menos viscosa que la solución de Wisconsin, lo cual favorece, al menos teóricamente, la mejor perfusión microvascular del páncreas.

### **1.2.8. TÉCNICA DEL TRASPLANTE DE PÁNCREAS**

La técnica más habitual es el trasplante del órgano completo que incluye la totalidad del páncreas junto al marco duodenal que rodea a la cabeza. La colocación ideal es en la fosa ilíaca derecha después de haber movilizad el ciego y colon ascendente.

#### **1.2.8.1. Reconstrucción venosa del injerto.**

El drenaje venoso del páncreas se realiza de tres formas diferentes, utilizando habitualmente dos suturas continuas (una en cara medial y otra en la lateral) de polipropileno 6-7/0:

- a) Anastomosis de la vena porta del injerto con la vena ilíaca común derecha del receptor, previa disección, ligadura-sutura y sección de la vena ilíaca interna para así evitar la tensión anastomótica.
- b) Anastomosis de la vena porta del injerto con la vena cava abdominal distal del receptor, previa disección de los últimos 7-8 cm de ésta.
- c) Anastomosis de la vena porta del injerto con la vena porta o mesentérica del receptor.

El grupo de Minnesota es partidario de la derivación porto-iliaca, inicialmente realizada por nuestro grupo. Los defensores de la derivación de la porta del injerto con el sistema portal del receptor argumentan que esta técnica es más fisiológica <sup>(112)</sup>, aunque no ha demostrado ninguna ventaja en el metabolismo de la glucosa, tasa de trombosis y supervivencia del injerto <sup>(113)</sup>. En la derivación del drenaje venoso sistémico se presentan los siguientes inconvenientes: hiperinsulinemia periférica, resistencia insulínica y efecto desfavorable sobre el metabolismo lipo-proteico, asociado a un riesgo aumentado de arteriosclerosis, aunque en las últimas revisiones no se ha demostrado esto último ni que afecte a la supervivencia del injerto <sup>(113,114)</sup>.

#### **1.2.8.2. Reconstrucción arterial del injerto.**

Se realiza en banco, anastomosando un injerto arterial en Y invertida (arteria iliaca común del donante y sus ramas iliaca interna y externa) con la arteria mesentérica superior y la arteria esplénica. Ésta es la técnica más utilizada entre los grupos de trasplante <sup>(112)</sup>. Otras menos utilizadas son: la anastomosis término-lateral entre la arteria esplénica y la AMS; la interposición de un injerto de A.I. externa entre la arteria esplénica y la AMS; y la anastomosis entre la arteria esplénica y el extremo distal de la AMS del injerto.

La rama vertical del injerto en Y invertida se anastomosa con la arteria iliaca común o externa del receptor, en posición término-lateral, evitando las placas de ateroma del receptor.

#### **1.2.8.3. Técnicas de derivación exocrina del páncreas.**

Se han descrito varias, aunque en la actualidad, las técnicas más utilizadas son la derivación duodeno-vesical y la duodeno-intestinal, dependiendo de la anatomía del enfermo o preferencias del cirujano. Algunos grupos han empezado a utilizar la duodeno-duodenostomía, ya que ofrece como ventaja un acceso endoscópico del injerto <sup>(115,116)</sup>. En los últimos años se ha producido un cambio desde la derivación vesical a la entérica. Así, en

EE.UU., desde el año 2004 hasta el 2010, la derivación entérica se ha utilizado en el 80% de los casos de trasplante de páncreas y la derivación vesical en el 20% restante <sup>(117)</sup>.

*La derivación intestinal* tiene las siguientes ventajas sobre la vesical: el drenado de la secreción pancreática al intestino es más fisiológica, no se producen complicaciones urológicas (infecciones, hematuria, litiasis vesical, cistitis química) ni alteraciones metabólicas por pérdida de bicarbonato por la orina, ni tampoco pancreatitis por reflujo de orina hacia el injerto <sup>(118,119)</sup>. Los mayores inconvenientes de esta técnica son: no disponer de AAO (actividad de amilasa en orina) para monitorizar el injerto <sup>(120)</sup> y riesgo de dehiscencia de la anastomosis duodeno-intestinal que se asocia a fístula o peritonitis con su morbi-mortalidad asociada <sup>(121)</sup>.

*La derivación vesical* se realiza fundamentalmente en los trasplantes de páncreas aislados o de páncreas después del trasplante renal. Aunque pueden presentarse fístulas duodeno-vesicales, éstas habitualmente no producen peritonitis por no haber vertido intestinal a la cavidad abdominal y, a veces, se pueden tratar de forma conservadora simplemente colocando una sonda de Foley. Las otras complicaciones asociadas a la derivación vesical también pueden tratarse de manera conservadora y suelen ceder en los primeros doce meses del trasplante. En el caso de que estas complicaciones persistan y/o sean refractarias al tratamiento médico se debe plantear la conversión de la derivación vesical a la entérica <sup>(122)</sup>.

*La derivación duodeno-duodenal látero-lateral*, es la última opción introducida en la técnica derivativa exocrina. Consiste en realizar una anastomosis entre el duodeno del injerto y la tercera porción duodenal del receptor <sup>(115)</sup>. La tercera porción duodenal se halla muy próxima al duodeno del injerto, lo cual facilita la anastomosis y evita una hernia interna.

Además se ha descrito la *derivación gástrica exocrina*, que permite una evaluación temprana del injerto y tratamiento de las complicaciones a través de la endoscopia <sup>(123)</sup>.

#### **1.2.8.4 Técnica del implante del injerto pancreático asistida por robot**

Constituye la última innovación técnica en el implante del injerto pancreático. Se han realizado pocos casos pero con buenos resultados, equivalentes a los obtenidos por laparotomía. El cirujano que los ha realizado tiene gran experiencia en trasplante de órganos abdominales y cirugía laparoscópica compleja. La técnica por vía laparoscópica-robot reproduce los mismos gestos quirúrgicos que con la técnica abierta por laparotomía. El injerto se coloca en fosa ilíaca derecha y las anastomosis vasculares son con la vena cava y la arteria ilíaca común del receptor, mientras que la derivación entérica se hace en Y de Roux con el yeyuno <sup>(124)</sup>.

#### **1.2.9. CUIDADOS PERI Y POSOPERATORIOS**

Durante la inducción anestésica se efectúa la profilaxis antibiótica por vía i.v. mediante la administración de vancomicina y ceftazidima. Algunos grupos añaden una solución oral de gentamicina, polimixina B y nistatina para la descontaminación intestinal <sup>(125)</sup>. En el posoperatorio se completa la profilaxis para la infecciones fúngicas con fluconazol, la víricas con ganciclovir o valganciclovir y las del *Pneumocystis Carinii* con trimetoprim-sulfametoxazol. Después del desclampaje se realizan determinaciones periódicas de la cifra de glucemia, pudiendo encontrarse el paciente euglucémico antes de salir de quirófano sin necesidad de aporte de insulina. Si se ha realizado un trasplante simultáneo pancreático y renal, es conveniente aumentar el flujo renal mediante la administración de manitol, furosemida y dopamina, después de la anastomosis arterial para mejorar la diuresis.

Una vez concluido el trasplante, el paciente debe ser transferido a una unidad de reanimación anestésica o de cuidados intensivos. Como en cualquier posoperatorio se debe mantener la estabilidad hemodinámica y el apoyo respiratorio, con la retirada del tubo endotraqueal tan pronto como sea posible. Se realizan de rutina un estudio analítico completo, una radiografía de tórax y un electrocardiograma. Además se monitorizan los signos vitales y

la saturación de oxígeno. Se deben evitar la hipotensión arterial y la hipertensión. La hipotensión aumenta el riesgo de trombosis arterial del injerto <sup>(125)</sup>, especialmente en el posoperatorio inmediato. La hipertensión puede aumentar el riesgo de hemorragia cerebral. Las primeras 24-48 horas son las más importantes debido a que en ellas se produce la respuesta del receptor al trauma que supone la cirugía. Además, los órganos trasplantados presentan un grado variable de lesiones por reperfusión y el receptor se halla inmunodeprimido. Hay que tener en cuenta que todos estos cambios suceden en un paciente diabético, en el cual las posibles complicaciones son más graves y el tratamiento debe ser más cuidadoso.

Para el control de los fluidos administrados por vía parenteral se debe medir la presión venosa central (PVC) y controlar el ritmo de diuresis. Especial importancia tiene la administración de bicarbonato, sobre todo en los casos de derivación vesical, debido a las pérdidas del mismo por la orina.

No es aconsejable un control glucémico estricto mediante la administración de insulina en los primeros días del posoperatorio, por la posibilidad de presentarse una hipoglucemia con consecuencias graves. El control de los electrolitos se centra en el equilibrio del sodio, potasio, calcio y fósforo, siendo en ocasiones necesaria la diálisis al presentarse una hiperpotasemia <sup>(126)</sup>. Los niveles de magnesio se deben mantener en torno a 2 mg/dl. La estabilización del calcio, potasio y magnesio minimizan la irritabilidad cardíaca y reducen el riesgo de alteraciones cardiológicas.

La mayoría de los receptores de páncreas presentan un cierto grado de anemia antes de la cirugía, teniendo muchos de ellos además alteraciones cardiológicas. Debido a esto es de vital importancia la adecuada transfusión de hemoderivados.

La necesidad de anticoagulación en el posoperatorio es controvertida <sup>(127)</sup>. La mayoría de los centros administran bajas dosis de heparina i.v. o subcutánea. En ocasiones se

administran dosis bajas de aspirina desde 2 días antes de cesar la administración de heparina, continuándose en el posoperatorio. Se deben monitorizar los parámetros de coagulación para evitar una anticoagulación en exceso, ya que aumenta la posibilidad de reintervención por hemorragia, sin demostrarse que disminuya la tasa de trombosis del injerto <sup>(128)</sup>.

La dieta absoluta y la aspiración nasogástrica se mantienen hasta que se resuelve el íleo posoperatorio, que a veces es prolongado por la neuropatía autonómica, requiriendo habitualmente nutrición parenteral, sobre todo en los casos con derivación exocrina duodeno-entérica.

### **1.2.9.1. Monitorización del injerto**

Se obtienen determinaciones periódicas de los niveles en sangre de la creatinina, amilasa y glucosa. También se realiza, de forma rutinaria, una ecografía doppler para valorar, sobre todo, la vascularización de los injertos <sup>(129)</sup>. En los casos en que se realiza un trasplante con derivación portal y entérica, la valoración ecográfica está más limitada por la interposición del gas intestinal y en éstos la realización de una TAC puede ser de mayor ayuda <sup>(129)</sup>. Si el páncreas trasplantado tiene una función normal, la cifra de glucemia será menor de 200 mg/dl sin necesidad de aporte de insulina. Esto sucede habitualmente a las pocas horas del trasplante. Si se observa una hiperglucemia con necesidad de administración de insulina, después de un periodo previo de normoglucemia, indica un mal funcionamiento del injerto que puede deberse a una trombosis del mismo, rechazo, disfunción, pancreatitis, lesión de preservación, etc.

Se debe determinar la amilasa en el posoperatorio. La hiperamilasemia precoz puede reflejar una lesión de preservación o una pancreatitis transitoria, y con niveles más elevados una trombosis venosa del injerto, fístula anastomótica o pancreatitis. En los casos de trombosis arterial se suele observar un descenso de la cifra de amilasa. No obstante, con frecuencia, la variación de la cifra de amilasa es difícil de interpretar <sup>(130)</sup>. Algunos centros



administran análogos de la somatostatina para minimizar la respuesta inflamatoria del páncreas trasplantado <sup>(131)</sup>.

Para valorar el funcionamiento del injerto se determina la cifra de AAO, siendo esto posible sólo cuando se ha realizado una derivación vesical de la secreción exocrina. Para ello se recoge la orina de 24 horas y se mide el valor de la amilasa, siendo normal una cifra entre 1000-8000 U/hora. Si la amilasa en orina desciende en más de un 25% puede indicar un rechazo agudo o pancreatitis, siendo el descenso brusco sospechoso de una trombosis arterial y más lento de una trombosis venosa <sup>(132)</sup>.

En el seguimiento a largo plazo además de los análisis rutinarios se miden los niveles de péptido C, insulina y HbA1c, así como la cifra de creatinina en sangre y aclaramiento de creatinina cuando se ha realizado un trasplante renal simultáneo.

En los trasplantes simultáneos de páncreas y de riñón, la elevación de la cifra de creatinina puede sugerir un rechazo, excluyendo otras causas de elevación de la misma (deshidratación, toxicidad por anticalcineurínicos, uropatía obstructiva, alteración vascular), debiéndose realizar en este supuesto una biopsia renal. Sólo en casos seleccionados está indicado realizar una biopsia pancreática, aunque no siempre el rechazo está presente en los dos órganos trasplantados <sup>(133)</sup>.

## **1.2.10. INMUNOSUPRESIÓN**

### **1.2.10.1. Introducción**

Los principios que rigen la inmunosupresión (IMS) en el trasplante de páncreas son similares a los de otros órganos sólidos. En los primeros trasplantes (entre los años 1966-1970) se utilizó la combinación corticoides + azatioprina. En 1981 se introdujo la globulina antitimocítica (ATG) equina, que se empezó a utilizar como terapia de inducción. Más adelante, en 1983, se introdujo la ciclosporina como fármaco de mantenimiento en combinación con la azatioprina y los corticoides. En 1994, la FDA americana aprobó el

tacrolimus como fármaco de mantenimiento del trasplante de páncreas, al igual que ocurrió en 1995 con la ciclosporina neoral y el micofenolato mofetilo (MMF).

No se ha llegado a un acuerdo en cuanto al mejor régimen inmunosupresor. Sin embargo, en la actualidad, las tasas de rechazo han disminuido significativamente, hallándose entre el 25-35% sin inducción y entre 5-15% utilizando la inducción con anticuerpos <sup>(134)</sup>.

#### **1.2.10.2. Terapia de inducción**

Este tratamiento se utiliza con más frecuencia en trasplante de páncreas en cualquiera de sus modalidades (PRS, PDR, PA) por su mayor riesgo de rechazo en comparación con el trasplante renal aislado. A pesar de disponer ahora de fármacos inmunosupresores más potentes (tacrolimus, MMF), en los datos del Registro Internacional de Trasplante de Páncreas (IPTR) se señala que la inducción con anticuerpos se utiliza en el 80% de los receptores <sup>(117)</sup>. La mayoría de los equipos de trasplante de páncreas utilizan antagonistas de los receptores de IL-2 o ATG de conejo.

##### **1.2.10.2.1. Globulina antitimocítica equina (ATGAM®)**

Es una inmunoglobulina (Ig) procedente del suero equino inmunizado con linfocitos T humanos. Estas Igs alteran la activación de las células T, la función citotóxica y disminuyen la inmunidad celular y humoral <sup>(135)</sup>. Después de una simple dosis de ATG el recuento de linfocitos se reduce en un 85-90%, manteniéndose esta reducción mientras los anticuerpos circulantes se mantienen en concentraciones altas, incluso varios días después de finalizar su administración. El beneficio es que evita el rechazo agudo precoz, pudiéndose retrasar la administración de los anticalcineurínicos (ciclosporina o tacrolimus).

La vía de administración es intravenosa, durante 4 horas, y la dosis habitual es de 15 mg/kg/día durante 10-14 días, iniciándose la primera dosis entre las primeras 24 horas antes o después del trasplante. Como efectos adversos se han descrito: fiebre, escalofríos, trombocitopenia, leucopenia, rash e infección sistémica.

#### **1.2.10.2.2. Globulina antitimocítica de conejo (Timoglobulina®)**

El potente efecto inmunosupresor se obtiene por los anticuerpos citotóxicos dirigidos contra los antígenos expresados en los linfocitos T humanos. La depleción de los linfocitos es probablemente el principal mecanismo de inmunosupresión <sup>(135)</sup>.

Como terapia de inducción es de uso muy extendido entre los grupos de trasplante pancreático y la dosis recomendada es de 1,25-1,5 mg/kg/día, administrada por vía venosa central durante 4-6 horas, dosis que se repite durante los 5-7 primeros días postrasplante <sup>(136)</sup>. Después de la primera dosis el recuento de linfocitos debe reducirse en un 85%. La vida media del fármaco es de 2-3 días.

Los efectos secundarios más frecuentes son: fiebre, trombocitopenia, leucopenia y enfermedad del suero (fiebre, prurito, rash, artralgia, mialgia, linfadenopatía, disminución del complemento sérico). No se recomienda prueba cutánea en trasplantes de órganos sólidos, ya que presenta los mismos riesgos que el tratamiento. La ATG de conejo es más eficaz que la ATG equina en la reversión del rechazo agudo

#### **1.2.10.2.3. OKT3 (Muromonab CD3)**

Es un anticuerpo monoclonal de origen murino. Su administración produce una depleción rápida de células T (descenso de linfocitos periféricos y de células circulantes que expresan marcadores de células T). Hoy en día, ya no se utiliza.

#### **1.2.10.2.4. Antagonistas de la IL-2R**

La interleucina 2 regula la expansión clonal de las células T y juega un papel fundamental en la respuesta inmune celular por medio de su unión a los receptores de superficie específicos en la activación de los linfocitos T.

##### ***A) Daclizumab***

Es una inmunoglobulina monoclonal recombinante de la IgG1 humana, que inhibe la unión de la IL-2 con la IL-2R-alfa, interfiriendo así con la señal que activa las células T.

En el trasplante pancreático se han utilizado 2 regímenes de inducción: 1) *Dos dosis* de Daclizumab: 2 mg/kg administrado por vía i.v., central o periférica, durante 16-30 minutos, entre la primeras 24 horas del trasplante, repitiendo una segunda dosis a los 14 días del trasplante. 2) *Cinco dosis* de Daclizumab: 1 mg/kg el primer día del trasplante, repitiendo otras cuatro dosis los días 14, 28, 42 y 56. Comparando ambas pautas de inducción se ha referido una tasa de rechazo, a los 6 meses, del 13% con 2 dosis de daclizumab, del 25% con 5 dosis y del 41% sin terapia de inducción <sup>(137)</sup>. Actualmente, esta retirado del mercado.

### **B) Basiliximab**

Es un anticuerpo recombinante, monoclonal quimérico (humano y murino). La diana de la superficie celular del basiliximab y daclizumab es la misma: la subunidad alfa de las IL-2R (CD25) que activan los linfocitos T. Por tanto, el basiliximab se une y bloquea la IL-2R-alfa, también llamado antígeno CD25 o subunidad Tac. El basiliximab, a la dosis de 20 mg, se diluye en 50 ml de salino o dextrosa y se administra por vía i.v. periférica durante 20-30 minutos, repitiéndose la misma dosis al cuarto día del trasplante. La vida media del fármaco es de 7 días. Como efectos secundarios pueden presentarse reacciones alérgicas, incluso anafilaxia, y linfoma postrasplante <sup>(138)</sup>.

#### **1.2.10.2.5. Alemtuzumab (Campath®)**

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado contra el antígeno CD52. En humanos, el antígeno CD52 se expresa fundamentalmente en los linfocitos de sangre periférica, monocitos y macrófagos. Inicialmente el alemtuzumab se desarrolló para el tratamiento de los tumores de origen linfoide, investigándose después como aplicación en las enfermedades autoinmunes y como prevención del rechazo de órganos sólidos. El alemtuzumab se une a todos los linfocitos B y C, a los monocitos, timocitos y macrófagos a través de la interacción con el fragmento de unión con anticuerpos.

Como terapia de inducción se administra una o dos dosis de 20-30 mg, separadas por

varios días. Se debe proteger de la luz y administrarse por vía i.v. diluida en 100 cc de salino o dextrosa, durante 2 horas <sup>(139)</sup>. Se pueden presentar efectos secundarios (hipotensión, fiebre, bradipnea, broncoespasmo, escalofríos y rash), que pueden mejorarse con premedicación a base de antihistamínicos y acetaminofén.

#### **1.2.10.2.6. Experiencia en terapia de inducción**

Entre mediados de los 80 y mediados de los 90, la triple terapia (sin inducción) con CyA, azatioprina y corticoides, se asociaba a una alta tasa de rechazo, más precoz y, con frecuencia, cortico-resistente. La introducción de la terapia de inducción, mejoró los resultados en cuanto a una menor tasa de rechazo y menos cortico-resistente. La sustitución de la azatioprina por el MMF, en asociación a CyA y corticoides y OKT3 como inducción, supuso una reducción de la tasa de rechazo desde el 62% (azatioprina) al 30% (MMF) <sup>(140)</sup>.

Con la introducción de un inmunosupresor más potente como el tacrolimus, en sustitución a la CyA y asociado a MMF y corticoides, se obvió la inducción con anticuerpos, consiguiéndose, a pesar de todo, una tasa de rechazo de sólo el 30%, por lo cual no aconsejaban la inducción <sup>(141)</sup>. La utilización de la terapia de inducción parece estar más justificada en el trasplante de páncreas aislado: mayor tasa de rechazo y de mayor dificultad diagnóstica. No obstante, en la actualidad, la mayoría de los centros utilizan la terapia de inducción para disminuir la tasa de rechazo y, sobre todo, basándose en que si aparece el rechazo, éste será más leve y tardío, siendo los fármacos más utilizados el ATG de conejo y los antagonistas de los receptores de IL-2 <sup>(139)</sup>.

#### **1.2.10.3. Terapia de mantenimiento**

Esta terapia está basada en el uso de corticoides, azatioprina o micofenolato mofetilo y tacrolimus o ciclosporina A.

##### **1.2.10.3.1. Corticoides**

Los corticoides fueron utilizados, por primera vez, por Starzl, en 1963 <sup>(142)</sup>, junto con

la azatioprina como terapia de mantenimiento del trasplante hepático y como tratamiento del rechazo. Hoy en día, siguen formando parte de la triple terapia de mantenimiento junto al tacrolimus y MMF, con tendencia a la retirada en trasplante de páncreas a partir de los 3 meses para evitar sus efectos secundarios <sup>(143)</sup>. Los esteroides son potentes inmunosupresores con acción antiinflamatoria que inhiben las células T en varios niveles de la cascada de activación. Se absorben rápidamente en el tracto gastrointestinal y se metabolizan en el hígado. Como efectos secundarios más importantes se señalan: hiperglucemia, hiperlipidemia, retraso del crecimiento infantil, Cushing, mala cicatrización de las heridas, úlcera péptica, osteoporosis, debilidad muscular, retención de líquidos, HTA, cefalea, depresión, insomnio, cataratas y glaucoma.

Según diversos estudios realizados, la retirada de los corticoides es factible entre los 6 días y 6 meses después del trasplante, cuando se asocia a otro inmunosupresor, sin que esto redunde en una peor supervivencia del enfermo o del injerto o sobre la tasa de rechazo <sup>(144)</sup>.

#### **1.2.10.3.2. Azatioprina**

Es un antimetabolito, descubierto y aplicado inicialmente en el trasplante renal. Es metabolizado por el hígado convirtiéndose en 6-MP que es el metabolito activo. La azatioprina interfiere con los precursores de la síntesis de purinas, inhibiendo así la síntesis de DNA y RNA. La dosis diaria es de 1-3 mg/kg, aconsejándose 1,5 mg/día cuando se asocia sólo a esteroides. Como efectos secundarios puede originar mielosupresión, malformaciones congénitas, tumores de novo (sobre todo, piel). En la actualidad, la azatioprina ha sido sustituida por el micofenolato.

#### **1.2.10.3.3. Micofenolato mofetilo**

El MMF es el éster del ácido micofenólico, su componente biológico activo. Es un antibiótico y antimetabolito, obtenido de distintas especies *Penicillium*, que inhibe la síntesis de la guanosina fosfato, una enzima que desempeña un papel fundamental en la síntesis del

DNA de los linfocitos T y B.

La dosis oral recomendada es de 1 gr/12 horas, reservándose la administración i.v. para casos excepcionales de intolerancia oral al MMF. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos) en el 30% de los casos, y mielotoxicidad (anemia, leucopenia o trombocitopenia) en menos del 2% de los casos, aunque éstos son habitualmente bien tolerados.

El MMF es más selectivo y potente que la azatioprina por la inhibición específica de la proliferación linfocítica. En un estudio comparativo (MMF-Tacrolimus versus Azatioprina-Tacrolimus) realizado en la Universidad de Minnesota se ha observado una reducción del 50% en la tasa de rechazo agudo en el trasplante simultáneo de páncreas-riñón. La supervivencia del injerto no es diferente entre la utilización de MMF o azatioprina, pero la incidencia del primer episodio de rechazo al año es significativamente menor con la asociación MMF-Tacrolimus (15%) versus Azatioprina-Tacrolimus (43%) <sup>(145)</sup>. La baja tasa de rechazo observada con la asociación de MMF-Tacrolimus ha animado a algunos autores a prescindir de la utilización de anticuerpos como terapia de inducción <sup>(146)</sup> o a realizar la retirada de corticoides a los 6-12 meses del trasplante.

#### **1.2.10.3.4. Ciclosporina A (CyA)**

La CyA se aisló de un hongo (*Tolypocladium unflatum*), siendo utilizada por Calne, en 1979, como inmunosupresor en trasplante renal, hepático y pancreático. Es un inhibidor de la calcineurina, previniendo la defosforilación de las proteínas unidas al DNA. A nivel celular, la CyA actúa contra los linfocitos CD4, previniendo la producción de citocinas y la generación y proliferación de células T citotóxicas <sup>(147)</sup>.

La dosis inicial suele ser de 10 mg/kg/día. Como efectos adversos presenta: diabetogenicidad, hiperlipidemia, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, HTA, hipertrofia gingival, efecto carcinógeno, etc. El mantenimiento de niveles en sangre entre 300-400 ng/ml es lo más

beneficioso para el enfermo, ya que los niveles por encima de 400 ng/ml se asocian a una incidencia del 35% de nefrotoxicidad, mientras que por debajo de 300 ng/ml se asocia a una incidencia de rechazo del 16% <sup>(148)</sup>.

#### 1.2.10.3.5. Tacrolimus

Es un antibiótico macrólido derivado del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Es un inmunosupresor 100 veces más potente *in vitro* que la CyA. Desde mediados de los 90, el tacrolimus ha reemplazado a la CyA como principal inmunosupresor de mantenimiento en trasplante de páncreas, hígado, riñón e intestino. Actúa como inhibidor de la calcineurina y previene la migración de los linfocitos y la quimiotaxis <sup>(147)</sup>. La absorción en el tracto gastrointestinal es irregular, alcanzándose el pico en sangre a las 2 horas. La tasa de absorción en diabéticos es 25-30% menos en comparación con los no diabéticos, debiendo administrarse 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

Actualmente, el tacrolimus se considera el inmunosupresor de base en el trasplante de páncreas. La dosis oral recomendada es de 0,1-0,2 mg/kg/día, repartida en dos dosis. En trasplante de PRS la iniciación del tacrolimus oral debe demorarse hasta que la función renal se recupera (creatinina < 4 mg/dl), sobre todo cuando se realiza la inducción con anticuerpos. En el trasplante de páncreas, durante los 3 primeros meses, se aconseja mantener niveles de tacrolimus entre 10-20 ng/ml, y entre 8-15 ng/ml a partir de dicho momento, que serán entre 5-10 ng/ml o menores si el tacrolimus se combina con MMF o rapamicina <sup>(149)</sup>.

Los efectos secundarios son similares a los ya descritos de la CyA. Muchos de estos efectos secundarios dependen de la dosis, disminuyendo en intensidad o desapareciendo cuando ésta se reduce.

En un estudio multicéntrico europeo <sup>(150)</sup>, la incidencia de rechazo agudo, al año del trasplante de páncreas, fue menor con el Tacrolimus-MMF (27,2%) que con la CyA-MMF (38,2%). En cuanto a la supervivencia del injerto, la diferencia fue aún mayor: 91,3% con



tacrolimus y 74,5% con CyA. En lo que respecta al metabolismo de la glucosa y capacidad secretora del injerto pancreático, no se han observado diferencias entre el uso de la CyA o el tacrolimus <sup>(151)</sup>.

#### 1.2.10.3.6. Inhibidores m-TOR (Sirolimus y Everolimus)

El Sirolimus (Rapamicina) es un antibiótico macrólido producido por el *Streptomyces hygroscopicus*. Aunque es un antifúngico y antibiótico también es un inmunosupresor. Inhibe la proliferación de los linfocitos T inducida por las IL-2, sin afectar la producción de IL-2, y también inhibe los antígenos y citocinas conducidas por la proliferación de las células B <sup>(147)</sup>. Asimismo, también inhibe la proliferación del endotelio vascular y las células musculares lisas, pudiendo desempeñar, por tanto, un papel fundamental en la profilaxis contra el rechazo crónico.

Después de la administración oral se absorbe rápidamente alcanzando el pico de la concentración máxima en una media de dos horas. La utilización de la rapamicina en trasplante de páncreas puede ser: como sustituto de los antimetabolitos (azatioprina o MMF) en un régimen a base de anticalcineurínicos (CyA o tacrolimus), o bien como inmunosupresor de base en un régimen sin anticalcineurínicos. Así, en trasplante de PRS, se ha utilizado el tacrolimus, a dosis bajas (niveles de <5 ng/ml), combinado con la rapamicina a niveles entre 6-12 ng/ml y esteroides que se retiran a los 6 meses, observando mejores resultados en este grupo que en enfermos inmunosuprimidos con CyA-MMF <sup>(152)</sup>.

Entre los efectos adversos de la rapamicina se han descrito: toxicidad hematológica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, toxicidad gastrointestinal, epistaxis, úlceras aftosas, hirsutismo y retraso en la cicatrización de las heridas.

El everolimus tiene una acción y efectos similares al sirolimus, y se utiliza a una dosis total entre 1 y 2 mg/día, repartida en 2 tomas, con el objetivo de conseguir niveles entre 3-8 ng/ml. Se puede asociar a inhibidores de la calcineurina.

**1.2.10.4. Pautas actuales de inmunosupresión en el trasplante páncreas-riñón simultáneo****(PRS)**

El riesgo de rechazo agudo y, por tanto, de pérdida del injerto va unido al tipo de trasplante: mayor en trasplante de PA que en PDR y, en éste, mayor que en trasplante de PRS. Se piensa que la existencia de uremia pre-trasplante y la concomitancia de un trasplante renal procedente del mismo donante que el páncreas, como ocurre en el trasplante de PRS, son las principales razones por las que la tasa de rechazo sea menor que en trasplante de PA o PDR (153).

**-Terapia de inducción:** Se utiliza uno de los siguientes:

- Globulina antitimocítica de conejo (Timoglobulina): 1,5 mg/kg/día durante 5 días.
- Alemtuzumab: una sola dosis de 30 mg por vía i.v.
- Basiliximab: 20 mg el primer día del trasplante y una segunda dosis el 4º día.
- Daclizumab: 2 mg/kg el primer día del trasplante y otra dosis igual el día 14.

**-Terapia de mantenimiento:**

- *Esteroides:*

- Protocolo de Minnesota (Gruessner): 250, 125, 60 y 25 mg/día, respectivamente (días 1-4). Después se retiran.
- Protocolo de Tennessee / Stratta <sup>(154)</sup>: 500 mg (día 0), 250 mg (día 1), descendiendo hasta 15 mg/día (el primer mes).
- Multicéntrico Europeo / Malaise <sup>(143)</sup>: 500 mg (día 0), 125 mg (día 1), 20 mg (día 2-14), 15 mg (día 15-28), 10 mg (día 29-42), 5 mg (día 43-90). Retirada a partir de este momento.
- Protocolo de Wake Forest University <sup>(155)</sup>: descenso rápido de esteroides (5mg/día a los 2 meses del trasplante) en enfermos con riesgo inmunológico alto y pauta de esteroides durante los primeros 6 días postrasplante con posterior retirada en el resto de los trasplantes.

- *Inhibidores de la calcineurina:*

a) *Tacrolimus*

- Protocolo de Minnesota: 2 mg (oral) antes de la cirugía. Mantener niveles entre 10-15 ng/ml durante el primer mes y entre 5-10 ng/ml después.
- Protocolo de Tennessee <sup>(154)</sup>: 0,1-0,15 mg/kg/día (oral, en 2 dosis), manteniendo niveles entre 12-18 ng/ml durante los 3 primeros meses y entre 10-15 ng/ml después.
- Multicéntrico Europeo / Bechstein <sup>(143)</sup>: 0,1 mg/kg/día (oral, en 2 dosis). Ajuste de niveles entre 8-15 ng/ml desde el 5º día hasta el sexto mes. Después mantener niveles entre 5-10 ng/ml.
- Protocolo de Wake Forest University <sup>(155)</sup>: a) alto riesgo inmunológico: niveles de 10-12 ng/ml durante los 3 primeros meses y 8-10 ng/ml, después. b) bajo riesgo inmunológico: 8-10 ng/ml durante los 3 primeros meses y 6-8 ng/ml, después.

b) *Ciclosporina*

Se administra para mantener niveles entre 200-300 ng/ml durante los 6 primeros meses, entre 150-200 durante los próximos 6 meses y entre 100-150 ng/ml después.

- *Antimetabolitos:*

a) *Azatioprina*: 1-2 mg/kg/día

b) *MMF*: 1 gr/12 horas

- *Inhibidores de mTOR:*

- Sirolimus: administrar dosis (2-3mg/día) para mantener niveles entre 8-12 ng/ml.
- Everolimus: administrar dosis (0,5-1mg/12h) para mantener niveles entre 3-8 ng/ml.

## 1.2.11. COMPLICACIONES POSTRASPLANTE DE PÁNCREAS

### 1.2.11.1. Incidencia de las complicaciones y asociación a la pérdida del injerto

Según el Registro de Trasplante de Páncreas (OPTN/SRTR), considerando los trasplantes de páncreas realizados en USA entre 2003 – 2013, se ha observado una mejora en

la supervivencia del injerto. Las pérdidas del injerto dentro de los 3 primeros meses han disminuido de forma constante del 12,4% en 2002-2003 al 7,6% en 2012-2013, siendo mas bajas para los trasplantes PRS (4,9%) mientras que los trasplantes PA y PDR eran 10,4% y 9,9% respectivamente <sup>(156)</sup>. A pesar de los avances en el manejo de los donantes, en la preservación de órganos, en la realización de técnicas más meticulosas en la extracción de los injertos pancreáticos e implante en los receptores, utilización de nuevos fármacos inmunosupresores, profilaxis antiinfecciosa y técnicas de diagnóstico más sofisticadas, las complicaciones quirúrgicas y los fallos técnicos continúan siendo un problema grave después del trasplante pancreático, con frecuencia asociado a la pérdida del injerto y, a veces, al fallecimiento del enfermo <sup>(157)</sup>. Los fallos o complicaciones técnicas (trombosis venosa o arterial, pancreatitis, infecciones intraabdominales, fistulas anastomóticas, hemorragia del injerto) y el rechazo agudo o crónico son las principales causas de la pérdida de los injertos pancreáticos <sup>(125,158-160)</sup>. Es importante señalar que, a lo largo de los años, la incidencia de fallos técnicos ha descendido de forma significativa. Por otro lado, la tasa de pérdida del injerto por rechazo también ha disminuido drásticamente, de modo que entre 1966-1987 era del 16% en TPRS y entre 2002-2003, del 2% en TPRS y < 8% en TPDR y TPA <sup>(117)</sup>.

Otras complicaciones a largo plazo, que se asocian a la pérdida del injerto y a la mortalidad, son los tumores de novo, fundamentalmente los linfomas y tumores sólidos de cualquier localización.

#### **1.2.11.2. Incidencia y causas de pérdida del injerto pancreático.**

En el año 1993, Douzjian et al <sup>(161)</sup>, publicaron una serie de 127 pacientes, donde se observó la relación entre la incidencia de complicaciones quirúrgicas y su asociación a la pérdida del injerto y mortalidad. Posteriormente en el año 1998, el grupo de Minnesota <sup>(162)</sup>, presentó una revisión de 441 enfermos trasplantados con derivación vesical, observándose que las principales causas de pérdida del injerto pancreático fueron: rechazo crónico (21,3%),

rechazo agudo (5,2%), trombosis (8,8%) e infección/pancreatitis (7,7%), (Tabla 7).

TABLA 7. *Causas médico-quirúrgicas de pérdida del injerto, según tipo de trasplante (Troppmann et al. Ann Surg. 1998)*

Complicaciones	PRS (n=236)	PDR (n=101)	PA (n=104)	Total (%)
Trombosis del injerto	20	10	9	39 (8,8%)
Inf. Intraabd/pancreatitis	24	8	2	34 (7,7%)
Hemorragia	4	2	1	7 (1,5%)
Fístula pancreática	0	3	3	3 (0,7%)
Rechazo agudo	6	8	9	23 (5,2%)
Rechazo crónico	22	28	44	94 (21,3%)
Exitus con injerto func.	26	7	3	36 (8,2%)
Total	102 (43,2%)	66 (65,3%)	68 (65,4%)	236 (53,5%)

PRS: pancreático-renal simultáneo, PDR: pancreático después del renal, PA: páncreas aislado.

En una experiencia más reciente, el grupo español de trasplante de páncreas en una serie de 410 trasplantes <sup>(163)</sup>, refiere que las principales complicaciones son la hemorragia (12,7%), trombosis (7%) y pancreatitis (6%). En la tabla 8, se puede observar las principales complicaciones quirúrgicas de los diferentes trasplantes de páncreas.

TABLA 8. *Complicaciones infecciosas quirúrgicas abdominales de los diferentes tipos de trasplante de páncreas. (GETP-2015)*

Complicaciones	PRS	PDR	PA
Infecciones quirúrgicas	38	8	1
Dehiscencias	6	2	0
D. Anastomóticas	2	0	0
D. Duodenales	4	2	0
Absceso abdominal	25	3	0
Peritonitis primaria	4	2	0

PRS: pancreático-renal simultáneo, PDR: pancreático después del renal, PA: páncreas aislado.

Salvo raras excepciones <sup>(164,165)</sup>, la trombosis del injerto pancreático va a ir seguida de una trasplantectomía en todos los casos, disminuyendo hasta un 30-50% de los enfermos que la van a precisar por infección intraabdominal, el 15-25% de los que presentan rechazo agudo resistente o crónico sintomáticos, el 6% de los que tienen una fístula duodenal y el 1,5% de los que presentan una hemorragia del injerto <sup>(159,162,166)</sup>.

### 1.2.11.3. Complicaciones quirúrgicas

Después de un trasplante de páncreas, el 30% de los enfermos van a precisar al menos una relaparotomía <sup>(162,167)</sup>, aunque el grupo de Minnesota ha referido un descenso de esta incidencia, debido a la reducción de la tasa de trombosis del injerto y de las infecciones intraabdominales <sup>(160)</sup>. No obstante, la edad del donante mayor de 40 años y la obesidad del receptor se asocian a un mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas que van a requerir una relaparotomía, teniendo en cuenta que entre el 40-57% de estas reexploraciones se tiene que realizar una trasplantectomía <sup>(160,162)</sup>. Considerando los distintos tipos de trasplante pancreático, sobre una serie global de 441 trasplantes realizados en Minnesota hasta finales del 1994 <sup>(162)</sup>, la tasa de complicaciones quirúrgicas y el número de reintervenciones precoces (primeros 3 meses) requeridas fueron más altas cuando se presentaron infecciones intraabdominales, pancreatitis y trombosis del injerto (tabla 9). La necesidad de una relaparotomía se asocia a una supervivencia al año significativamente menor, tanto del injerto (20% con relaparotomía frente al 70% sin relaparotomía) como del enfermo (78% con relaparotomía frente al 93% sin ella) <sup>(166)</sup>.

TABLA 9. *Complicaciones quirúrgicas y relaparotomía precoz (<3 meses)*  
(Troppmann et al. Ann Surg 1998)

Complicaciones	Nº complicaciones (%)	Relaparotomía precoz (n)
Inf. Intraabd/pancreatitis	54 (12,2%)	121
Trombosis injerto	39 (8,8%)	39
Fístula anastomótica	21 (4,7%)	22
Hemorragia	18(4,1)	23
Otras	47(10,6%)	32

#### 1.2.11.3.1. Trombosis del injerto pancreático

La trombosis del injerto pancreático (venosa en el 60% de los casos y arterial en el 40%) afecta entre el 7 y el 15% de los trasplantes de páncreas <sup>(157,163,168,169)</sup> y representa el

70% de la pérdida del injerto <sup>(163,168)</sup>.

Se distinguen dos formas de trombosis:

a) *Trombosis precoz*: la mayoría de los casos. Suelen presentarse durante la primera semana del trasplante y no se relacionan con las anastomosis o problemas técnicos, sino con la situación de bajo flujo del injerto, edema pancreático, alteración de la microcirculación e hipercoagulabilidad local y sistémica <sup>(125)</sup>.

b) *Trombosis tardía*: es más rara y se asocia más frecuentemente al rechazo crónico, conociéndose menos los mecanismos patogénicos de esta complicación.

La trombosis del injerto va casi indefectiblemente seguida de la pérdida del páncreas trasplantado. La presencia de esta complicación añade una morbilidad considerable al trasplante e incluso mortalidad si ocurre en el posoperatorio inmediato y no se realiza una trasplantectomía <sup>(125)</sup>. Se han descrito múltiples factores de riesgo, dependientes del donante y del receptor, en el desarrollo de esta complicación, siendo los más importantes: bajo flujo sanguíneo en el injerto pancreático <sup>(125,169,170)</sup>, utilización de excesiva cantidad de solución de preservación que produce edema del injerto <sup>(171)</sup>, lesión de preservación y de reperusión y tiempo de isquemia del injerto mayor de 12 horas <sup>(159,169)</sup>, donante mayor de 45 años, muerte del donante por enfermedad cardiovascular <sup>(168)</sup>, implantación del injerto en fosa ilíaca izquierda <sup>(170)</sup>, utilización de un *patch* arterial de Carrel, interposición de un injerto venoso entre la porta y la ilíaca <sup>(168)</sup>, tratamiento prolongado del donante con desmopresina <sup>(172)</sup>, pancreatitis del injerto <sup>(159)</sup>, rechazo e infección del injerto, trasplante pancreático después del renal <sup>(159)</sup>, efecto procoagulante de la ciclosporina y de la prednisona <sup>(125)</sup>.

La clínica y hallazgos de laboratorio más frecuentes son: dolor en la zona de localización del injerto, hiperglucemia de rápida instauración e inesperada, necesidad de aporte de insulina, hemoperitoneo, plaquetopenia, leucocitosis, hematuria oscura y descenso rápido o ausencia de la actividad de la amilasa en orina (en trombosis venosa con derivación

duodeno-vesical)<sup>(125, 173)</sup>.

Ante la sospecha clínica de trombosis se debe realizar un ecodoppler como primera prueba diagnóstica, mediante la cual pueden visualizarse las anastomosis: el flujo arterial y venoso de retorno<sup>(174,175)</sup>. La ausencia de flujo arterial o venoso, o ambos, sugiere la presencia de una trombosis vascular, aunque hay cuadros de rechazo o pancreatitis que cursan con una disminución del flujo o con dificultad para detectarlo<sup>(125)</sup>. Hoy en día, mediante una angio-TAC con contraste puede determinarse también la presencia o no de una trombosis vascular. No obstante, la prueba definitiva, ante la duda de trombosis, es la arteriografía, sobre todo cuando el ecodoppler o angio-TAC no han sido concluyentes<sup>(176)</sup>.

Algunos autores<sup>(177,178)</sup> han propuesto la realización de un retrasplante cuando la trombosis del injerto se ha presentado durante el primer mes posterior al trasplante de páncreas. Sin embargo, este planteamiento tiene algunos inconvenientes, tales como el riesgo de infecciones intraabdominales después del segundo trasplante, sobre todo si la derivación previa ha sido duodeno-entérica<sup>(162)</sup>. Por este motivo, otros equipos de trasplante prefieren efectuar el retrasplante una vez que el receptor se ha recuperado de la complicación trombótica.

#### **1.2.11.3.2. Complicaciones vasculares tardías**

La enfermedad aterosclerótica del donante o del receptor puede progresar después del trasplante (estenosis pre, post o anastomótica), de manera que puede presentarse una disfunción pancreática endocrina con hiperamilasemia asociada<sup>(179)</sup>.

Los *pseudoaneurismas* son complicaciones graves, habitualmente tardías, que se localizan en cualquier arteria intraparenquimatosa del injerto, en el injerto arterial interpuesto o en la anastomosis del injerto con el receptor, pudiendo debutar como una fístula arterio-vesical (derivación vesical) o entérica (derivación duodeno-entérica)<sup>(180,181)</sup>. La clínica suele ser de hematuria (derivación vesical) o hemorragia digestiva baja (derivación entérica), dolor



en fosa ilíaca derecha, masa pulsátil, sepsis e inestabilidad hemodinámica en caso de ruptura<sup>(182)</sup>. El diagnóstico se realiza mediante ecodoppler, angio-TAC, angio-RM o arteriografía y si el enfermo está estable y el origen no es infeccioso, se puede resolver mediante colocación de una prótesis endovascular, mientras que en los casos en que el aneurisma está roto o puede romperse, debe realizarse una trasplantectomía<sup>(182)</sup>.

La *fistula arterio-venosa* es una complicación rara, que se puede presentar desde horas hasta años después del trasplante, localizándose fundamentalmente en los vasos mesentéricos ligados o seccionados con grapado. Se puede descubrir de manera incidental mediante un ecodoppler o puede presentar una clínica de hematuria, ruido sobre el injerto o un thrill palpable, siendo un tratamiento útil la embolización transarterial<sup>(183)</sup>.

Los *aneurismas intrapancreáticos* son también raros, localizándose típicamente en la arteria esplénica, ignorándose si ya existen en el injerto o son de nueva formación después del trasplante. La embolización es el tratamiento de elección, recurriéndose a la resección quirúrgica en caso de fracaso<sup>(184)</sup>.

#### 1.2.11.3.3. Infecciones intraabdominales

Las infecciones intraabdominales postrasplante conllevan no sólo un mayor riesgo de pérdida del injerto, sino también una mayor mortalidad<sup>(158,162,185)</sup>. Así, de los enfermos con infección intraabdominal el 90% van a precisar una relaparotomía, y de éstos en el 70% se va a tener que realizar una trasplantectomía<sup>(163)</sup>. Los factores de riesgo del donante para el desarrollo de estas infecciones son: edad >45 años, donantes obesos (índice de masa corporal >30) y tiempo de preservación prolongada<sup>(186,187)</sup>, mientras que los del receptor son: la diálisis peritoneal pretrasplante, retrasplante, edad avanzada, intervención prolongada e injerto pancreático colocado en el retroperitoneo<sup>(186)</sup>. En el periodo postrasplante constituyen factores de riesgo tanto la pancreatitis del injerto<sup>(188)</sup> como las fistulas, causantes éstas del 30% de todas las infecciones intraabdominales. La mayoría de las infecciones se presentan

durante el primer mes postrasplante, correspondiendo en el 50% de los casos a un absceso abdominal y en el otro 50% a un cuadro de peritonitis <sup>(163)</sup>.

Ante la sospecha de un absceso, la prueba de elección es un TAC con contraste oral e i.v., pudiéndose realizar el drenaje por vía percutánea. Ante una peritonitis generalizada debemos elegir entre la conservación del injerto pancreático o la vida del enfermo, decantándonos obviamente por esta segunda opción y realizar a continuación una trasplantectomía <sup>(189)</sup>.

En los receptores con derivación pancreático-duodeno-vesical con una fístula pequeña controlada se debe intentar un tratamiento conservador mediante la colocación de una sonda vesical y un drenaje percutáneo, mientras que si la derivación es pancreático-duodeno-entérica se debe realizar una laparotomía exploradora.

La supervivencia del enfermo a 1 y 3 años es significativamente menor en los enfermos que presentan infecciones <sup>(158)</sup>: 76% y 74% con infecciones frente a 92% y 84%, sin infecciones. Cuando la infección intraabdominal es fúngica, la supervivencia del injerto al año es del 17% (frente al 63% si no la presenta) y la mortalidad es del 20%.

Se aconsejan una serie de medidas preventivas de la infección intraabdominal: reconsideración del uso de injertos procedentes de donantes obesos o mayores de 40-45 años <sup>(188)</sup>, minimizar el tiempo de preservación del injerto <sup>(190)</sup>, y tener en cuenta que los retrasplantes, receptores añosos, en diálisis peritoneal pretrasplante o trasplantados con injertos segmentarios, son enfermos que tienen un alto riesgo para el desarrollo de infecciones intraabdominales y, por tanto, deben vigilarse estrechamente <sup>(186,189,191)</sup>.

#### **1.2.11.3.4. Fístulas del injerto pancreático-duodenal.**

Cuando se realiza una derivación duodeno-vesical, la tasa de fístulas es del 5-18% <sup>(159,192)</sup>, siendo entre el 4-9% en la derivación duodeno-entérica <sup>(192,193)</sup> presentándose las fístulas precoces (primer mes) en la zona de la anastomosis, mientras que en las tardías

(después del primer mes) se localizan en el duodeno (área de sutura proximal o distal), fuera de la anastomosis <sup>(159)</sup>. El origen suele ser una úlcera producida por CMV o bien por isquemia (típica localización en el borde antimesentérico proximal de la primera porción duodenal o zona peor irrigada del duodeno), en ambos casos con evolución a la perforación. Se ha identificado la obesidad del donante (IMC >30) como un factor de riesgo para el desarrollo de una fistula entérica <sup>(187)</sup>. Durante los 3 primeros meses del trasplante, la tasa de fistulas entéricas y ureterales es significativamente mayor cuando se utiliza la ciclosporina como inmunosupresor <sup>(190)</sup>.

Ante una *fistula después de una derivación vesical*, la clínica es de dolor y distensión abdominal, vómitos, fiebre, oliguria y peritonitis, observando mejoría al colocar una sonda de Foley. Si la fistula se presenta en el posoperatorio inmediato, mientras todavía conserva los drenes, se puede observar una elevación de la amilasa y la creatinina en éstos. El diagnóstico se confirma mediante una cistografía de baja presión <sup>(159)</sup>, o realizando una TAC con repleción retrógrada de la vejiga.

Se han señalado una serie de factores de riesgo para el desarrollo de estas fistulas: tiempo prolongado de preservación del injerto, lesión de reperusión duodenal grave, mala cicatrización por la inmunosupresión <sup>(190)</sup> y presión intravesical elevada <sup>(194)</sup>.

Las fistulas pequeñas, de aparición precoz, se suelen tratar con sondaje vesical prolongado y drenaje de la colección intraabdominal, remitiendo el 29% de los casos <sup>(159)</sup>. Las fistulas infectadas y persistentes después de un tratamiento conservador, se deben reparar quirúrgicamente.

La *fistula duodenal posderivación duodeno-entérica* es más grave que la duodeno-vesical. Estas fistulas cursan con una sepsis o peritonitis generalizada. Suelen ser fistulas anastomóticas, habitualmente duodeno-yeyunales, y rara vez se presentan cuando se hace un montaje en Y de Roux (en la anastomosis yeyuno-yeyunal o ileo-ileal) por presentar una

excelente vascularización. Los factores de riesgo para el desarrollo de estas fistulas precoces son: isquemia o traumatismo duodenal, tensión anastomótica, edema posreperusión, infección peri-injerto, inmunosupresores.

El diagnóstico se confirma mediante una TAC con contraste oral y el tratamiento es una relaparotomía urgente, existiendo diferentes opciones quirúrgicas: a) si la fistula está circunscrita y no hay peritonitis difusa, se debe intentar la reparación; b) si se ha realizado previamente una duodeno-enterostomía latero-lateral, se debe considerar una reparación de la fistula y una exclusión anastomótica en Y de Roux; c) si el duodeno está isquémico y no hay peritonitis, se debe intentar salvar el injerto; d) si se encuentra una sepsis o una peritonitis grave, la única opción es realizar una trasplantectomía.

Se recurre a una trasplantectomía en el 55% de los casos con derivación entérica que presentan una fistula duodenal <sup>(195)</sup>.

*Las fistulas anastomóticas tardías* se consideran a partir de los 3 meses del trasplante y se presentan casi siempre después de la derivación duodeno-entérica (92% frente al 8% en duodeno-vesical), precisando reparación quirúrgica de la fistula o reconversión entérica 16 enfermos de una serie de 25 casos <sup>(196)</sup>.

#### **1.2.11.3.5. Pancreatitis del injerto**

Hasta ahora no hay un esquema de clasificación de la pancreatitis del injerto como se dispone de una clasificación de Atlanta para la pancreatitis del páncreas nativo. El diagnóstico de *pancreatitis posoperatoria del injerto* constituye una decisión compleja, basándose en: criterios clínicos (fiebre, dolor abdominal sobre la zona del injerto, signo de rebote, íleo), hiperamilasemia, drenaje peritoneal abundante (>250 ml/día) rico en amilasa (>1000 UI/l), evidencia de duodenitis por cistoscopia (derivación vesical), edema pancreático por ecografía, evidencia de pancreatitis por TAC (engrosamiento y edema del páncreas, líquido peripancreático) o evidencia directa (por laparotomía) de pancreatitis (edema y

saponificación)<sup>(193)</sup>. La incidencia de la pancreatitis del injerto es del 35%<sup>(163)</sup> y sus complicaciones son: absceso pancreático, necrosis pancreática estéril o infectada, fistula pancreática, colecciones peripancreáticas y pseudoquistes.

Dentro de la etiopatogenia de la pancreatitis del injerto, la alteración de la microcirculación o isquemia del injerto durante el proceso de preservación y posreperfusión es un factor de riesgo en el desarrollo de la pancreatitis<sup>(172)</sup>, siendo el otro factor de riesgo o mecanismo de producción más frecuente, desde el periodo posoperatorio inmediato hasta varios años después, la alteración del flujo de salida del conducto de Wirsung, que puede producirse por cálculos vesicales o por estenosis anastomótica (duodeno-entérica o duodeno-vesical).

Los factores de riesgo del donante son: inestabilidad hemodinámica, uso de vasopresores, lesiones durante la extracción, perfusión (utilización de cantidades excesivas de solución de preservación y a gran presión), tiempo excesivo de preservación y lesión de reperfusión<sup>(160,162,169)</sup> y obesidad del donante (IMC>30)<sup>(187)</sup>.

Existe otra *pancreatitis tardía del injerto* que puede producirse a partir de varias semanas después del trasplante y que está originada por la obstrucción de la secreción exocrina, material de sutura, taponamiento por contenido intestinal estenosis duodeno-vesical, litiasis vesical, reflujo de orina en el injerto pancreático, presión intravesical elevada u obstrucción urinaria baja<sup>(197,198)</sup>.

En raras ocasiones puede producirse una pancreatitis aguda por CMV que posteriormente origina un absceso intrapancreático, de mal pronóstico, pues solamente se pudo salvar un injerto pancreático de los 5 de una serie que presentaron esta complicación, precisando trasplantectomía el resto<sup>(199)</sup>.

El tratamiento conservador de estos enfermos consiste en colocar un sondaje vesical, sondaje nasogástrico, sueroterapia, dieta absoluta y administración de inhibidores de la

secreción exocrina <sup>(200)</sup>. La pancreatitis por infección o reflujo urinario se trata con sondaje vesical y con antibióticos específicos. Cuando se repite esta complicación se debe realizar una reconversión de la duodeno-cistostomía en una duodeno-enterostomía, necesaria en alrededor del 20% de los casos <sup>(61)</sup>. Las pancreatitis virales, más frecuentes por CMV, se tratan habitualmente con ganciclovir.

#### **1.2.11.3.6. Pseudoquistes pancreáticos**

Aunque es difícil determinar la verdadera incidencia de los pseudoquistes pancreáticos ésta se estima que es inferior al 10%. El motivo es que se producen muchas colecciones peri-injerto, hasta en un 20% de los trasplantes, que pueden confundirse con pseudoquistes (presentan amilasa alta) <sup>(201)</sup>. La clínica puede cursar con hiperamilasemia, hemorragia, dolor y distensión, diagnosticándose mediante ecografía, TAC o RM.

El drenaje percutáneo puede ser efectivo como tratamiento de las colecciones peripancreáticas y de los pseudoquistes que comunican con un conducto pancreático normal.

#### **1.2.11.3.7. Fístulas pancreáticas**

Las fístulas pancreáticas postrasplante son raras (<5%) y debidas a secuelas de la pancreatitis, pudiendo llegar a un débito diario de 700-800 ml/día <sup>(202)</sup>. El líquido de drenaje es jugo pancreático rico en amilasa.

El tratamiento conservador consiste en reposo digestivo, nutrición parenteral y administración de medicación reductora de la secreción exocrina. Si falla este tratamiento, se debe revisar la derivación duodeno-vesical o entérica y realizar una derivación interna de la fístula en forma de una Y de Roux <sup>(198)</sup>. Excepcionalmente, cuando fracasan los anteriores tratamientos o cuando hay una infección abdominal grave, debe realizarse una trasplantectomía.

### **1.2.11.3.8. Hemorragia**

La hemorragia es la causa de relaparotomía entre el 4,1-8% de los enfermos trasplantados <sup>(160,167)</sup>, siendo la causa más frecuente en la serie de Minnesota, en la segunda época (1994-1997), debido al protocolo de heparinización del enfermo con dosis bajas de heparina para prevenir la trombosis del injerto <sup>(160)</sup>. Por tanto, en estos casos el riesgo de hemorragia es mayor, y cuando ésta afecta al injerto y es incoercible, puede ser necesaria una trasplantectomía urgente por el riesgo de muerte del enfermo en el 1-1,5% de los casos <sup>(160,167)</sup>. No obstante, muchos cirujanos prefieren correr el riesgo de una hemorragia del injerto si con la anticoagulación se puede prevenir la trombosis de éste que casi indefectiblemente se asocia a la pérdida del páncreas. Sin embargo, cuando un enfermo está anticoagulado, debe realizarse un control estricto y, ante la evidencia de un sangrado importante con repercusión hemodinámica, es necesario corregir las alteraciones de la coagulación y reexplorarlo inmediatamente en el quirófano.

La hemorragia precoz procede habitualmente de las anastomosis vasculares, de los vasos del injerto pancreático o de alrededor de éste, habiendo frecuentemente una alteración de la coagulación. La hemorragia tardía es la debida a la rotura de aneurismas o pseudoaneurismas arteriales, produciendo una hemorragia intraabdominal <sup>(182)</sup>.

En las derivaciones duodeno-entéricas se puede producir una hemorragia digestiva baja precoz por un punto hemorrágico en dicha línea de sutura, debiéndose detener la anticoagulación, si fuera el caso, y corregir las alteraciones de la coagulación, procediendo a la reintervención si prosigue la hemorragia. Si la hemorragia digestiva baja es tardía y tiene una derivación duodeno-entérica, las causas más frecuentes son: úlcera duodenal isquémica, infección por CMV, rechazo agudo o crónico, duodenitis, hemorragia anastomótica <sup>(203)</sup>. En casos de hemorragia baja masiva debe descartarse una erosión de un pseudoaneurisma micótico dentro del intestino del receptor, tanto en drenaje entérico como vesical <sup>(181,182)</sup>.

#### 1.2.11.4. Complicaciones urológicas

La incidencia de complicaciones urológicas asociadas a la derivación duodeno-vesical es del 50%: hematuria (37%), infección recurrente del tracto urinario (36%), pancreatitis por reflujo (8%), síntomas irritativos relacionados con la micción (7%), retención urinaria (4%), dolor escrotal (4%) y fístula (3%) <sup>(204)</sup>.

##### 1.2.11.4.1. Hematuria

Esta complicación se presenta entre el 11-37% de los casos de trasplante pancreático con derivación vesical. La más frecuente es la *hematuria precoz* (menos de 4 semanas), localizándose la hemorragia en: zona de grapado duodeno-vesical, anastomosis urétero-vesical (trasplante renal), duodenitis, erosión por sonda de Foley, trombosis del injerto pancreático o renal, zona de biopsia, rechazo agudo del injerto pancreático, fístula arterio-venosa del injerto, cistitis, uretritis <sup>(205)</sup>. En la mayoría de los casos la hematuria precoz cede con tratamiento conservador.

Las causas más frecuentes de la *hematuria tardía* (más de 4 semanas del trasplante) son: úlcera (CMV), duodenitis, rechazo agudo o crónico, posbiopsia, línea de grapado duodeno-vesical, infecciones, cistitis, uretritis, pancreatitis por reflujo, rotura de fístula arterio-venosa del injerto, fístula pancreática, úlcera, cálculos o tumores vesicales, tumores renales o patología prostática <sup>(159)</sup>. Las úlceras duodenales en el borde antimesentérico pospilórico se atribuyen a la isquemia, ya que al ligar la arteria gastroduodenal en su origen es la zona peor vascularizada del injerto, dependiendo su irrigación de la arteria pancreático-duodenal inferior <sup>(125)</sup>. Otros autores <sup>(206)</sup> atribuyen estas úlceras a varios factores: lesión de preservación, rechazo y distensión duodenal por vejiga neurógena. Si la hematuria no remite con tratamiento conservador, se debe hacer una cistoscopia y electrocoagular el punto hemorrágico, con el consiguiente riesgo de perforación. No obstante, es preferible la conversión de una duodeno-cistostomía en una duodeno-enterostomía <sup>(159,206)</sup>.



#### **1.2.11.4.2. Complicaciones uretrales**

La incidencia oscila entre el 2-12%, incluyendo: uretritis, disuria, desgarro, fistula uretro-cutánea y autodigestión <sup>(206,207)</sup>. Los enfermos con síndrome uretritis-disuria refieren sensación de quemazón con la micción, siendo habitualmente negativos los cultivos de orina y presentándose en varones durante el primer año del trasplante. Parece ser que la enteroquinasa producida en el duodeno activa la proenzima tripsinógeno convirtiéndose en tripsina que es la responsable de la irritación-inflamación uretral <sup>(208)</sup>. El tratamiento inicial es el sondaje vesical y alcalinización de la orina <sup>(206,207)</sup>, pero cuando fracasan estas medidas conservadoras se opta por la reconversión a una derivación duodeno-entérica <sup>(61,206)</sup>.

#### **1.2.11.4.3. Infecciones urinarias de repetición**

La incidencia es alta, oscilando entre el 10-96% <sup>(206)</sup>. Los factores de riesgo para la producción de estas infecciones son: sondaje vesical, colonización bacteriana o fúngica, disfunción miccional por distensión del segmento duodenal y aumento del volumen residual posmiccional fundamentalmente por la vejiga diabética neurógena. Se ha observado que la tripsina urinaria en trasplantados pancreáticos con derivación vesical favorece la adherencia bacteriana a la superficie urotelial <sup>(209)</sup>. A veces hay que realizar una cistoscopia para descartar cálculos vesicales o cuerpos extraños <sup>(210)</sup>.

#### **1.2.11.4.4. Disfunción miccional posoperatoria**

La incidencia de disfunción vesical antes del trasplante de páncreas es del 43% <sup>(211)</sup>. Es difícil cuantificar el grado de disfunción miccional atribuible a la derivación vesical y el debido a la disfunción vesical diabética previa. Se debe investigar cualquier patología que sea responsable o que contribuya a la disfunción miccional, tratándola a continuación <sup>(206)</sup>.

#### **1.2.11.5. Infecciones postrasplante**

La incidencia de infecciones en receptores de páncreas alcanza hasta el 80% durante el primer año postrasplante, experimentando éstos una media de 2 episodios de infección grave

por año <sup>(212,213)</sup>. Las infecciones están implicadas como causa de mortalidad en la mitad de los fallecidos <sup>(212)</sup>. El espectro de gérmenes patógenos responsables de las infecciones es muy amplio, ya que a la habitual flora endógena o nosocomial hay que añadir la oportunista o atípica, que rara vez afecta a la población normal pero que produce enfermedad en la población trasplantada.

Se señalan varios factores de riesgo fundamentales en la génesis de las infecciones: tiempo transcurrido entre el trasplante y la infección, tipo y grado de inmunosupresión y tipo de drenaje de la secreción exocrina. El periodo de inmunosupresión más intensa es el posoperatorio inmediato y cuando se instaura tratamiento antirrechazo. Este periodo comprende los 6 primeros meses y es el de máximo riesgo de infección.

Los gérmenes más frecuentes son las bacterias gram positivas o negativas, hongos (fundamentalmente *Candida* spp., y más raro el *Aspergillus* spp.), virus o la combinación de éstos.

#### **1.2.11.5.1. Infecciones bacterianas**

Constituyen el 33% de las infecciones graves <sup>(212)</sup> y son frecuentes durante el primer mes postrasplante y se localizan preferentemente en el tracto urinario, área quirúrgica (intraabdominales), pulmón y sangre (bacteriemiás).

La bacteriuria se presenta entre el 30-40% de los receptores con derivación duodeno-vesical, durante los 3 primeros años postrasplante, aislándose con más frecuencia los gram negativos, enterococos y *Candida* spp., refiriéndose como factores de riesgo el sondaje vesical prolongado, la hemodiálisis y la profilaxis antibiótica más allá de 48 horas <sup>(214)</sup>.

La infección del área quirúrgica abdominal es una fuente de morbilidad grave, a veces asociada a pérdida del injerto y mortalidad. Tanto el retrasplante <sup>(188)</sup> como la utilización de páncreas procedentes de donantes obesos <sup>(215)</sup> se asocian a un aumento en la incidencia de infecciones.

La bacteriemia es el resultado de la diseminación hematógica procedente de un foco infeccioso. Son factores de riesgo: cateterización vascular prolongada, infección urinaria, neumonía, infección intraabdominal, leucopenia y tratamiento antirrechazo. Otras infecciones atípicas, como la tuberculosis, son 50-100 veces más frecuentes en la población trasplantada, asociándose a una inmunosupresión intensa <sup>(216)</sup>.

#### **1.2.11.5.2. Infecciones fúngicas**

Son las infecciones más frecuentes después del trasplante hepático y pancreático, con una incidencia entre el 26-40% <sup>(212,217)</sup>, presentándose la mayoría durante los 3 primeros meses postrasplante coincidiendo con el periodo de máxima inmunosupresión. El hongo más común es la *Candida* spp. y los factores de riesgo asociados a la enfermedad invasiva candidiásica son la diabetes, neutropenia, inmunosupresión intensa y administración prolongada de antibióticos.

La forma de candidiasis invasiva se presenta más frecuentemente en el seno de una perforación gastrointestinal, fístula anastomótica, infección quirúrgica profunda o a una infección gastrointestinal concomitante por CMV.

Las infecciones por *Aspergillus* son más raras (1-4%) en pacientes trasplantados, y la mitad de éstos presentarán una forma diseminada, que se asocian a una mortalidad del 80% <sup>(218)</sup>. La infección por *Mucor* (procedentes de la tierra), rara aunque típica en inmunodeprimidos y diabéticos, puede causar una infección rinocerebral, pulmonar, de la piel o diseminada, y su tratamiento de elección es el drenaje quirúrgico y la anfotericina B <sup>(219)</sup>.

#### **1.2.11.5.3. Infecciones virales**

La infección por CMV se presenta en alrededor del 70% de los receptores de páncreas, correspondiendo la forma sintomática al 33% de todas las infecciones por CMV <sup>(212)</sup>. El mayor riesgo de infección y la forma más grave es la infección primaria por CMV que se presenta en los receptores CMV(-) de un injerto CMV(+). La profilaxis se efectúa con

ganciclovir i.v. u oral. La forma invasiva se trata con ganciclovir i.v. durante dos semanas, seguido del ganciclovir o valganciclovir oral durante cuatro semanas.

Se ha referido una incidencia del 9% de infección por *herpes zoster* en trasplantados de páncreas, tratándose con aciclovir y siendo rara la forma diseminada. La infección por *herpes simplex* es más rara, presentándose en el 6% de los trasplantados de páncreas <sup>(212)</sup>, habitualmente durante el primer mes, en sus diferentes formas (orofaringe, mucosa bucal y genitales), tratándose también con aciclovir durante 2-3 semanas.

El cuadro típico de una infección por virus de Epstein-Barr es una mononucleosis infecciosa (neumonitis y hepatitis), diagnosticándose por anticuerpos séricos o anticuerpos contra los antígenos virales y debiendo tratarse con aciclovir. El problema más importante de la infección por EBV es su asociación a la enfermedad linfoproliferativa, referida en el 12% de los casos en una serie de trasplante de páncreas <sup>(212)</sup>.

#### **1.2.11.6. Rechazo del injerto**

La inmunobiología del rechazo del injerto pancreático no es diferente del resto de órganos sólidos. El rechazo es debido al reconocimiento específico por el sistema inmune del receptor de las diferencias antigénicas entre el receptor y el donante. Se pueden producir diferentes tipos de rechazo: hiperagudo, agudo y crónico.

##### **1.2.11.6.1. Respuesta inmune y tipos de rechazo**

La respuesta inmune comprende 6 estadios: 1) trauma quirúrgico; 2) presentación de antígenos; 3) activación de las células T; 4) generación de la inmunidad celular o humoral; 5) infiltración del injerto; y 6) destrucción del injerto <sup>(220)</sup>.

*El rechazo hiperagudo* es muy raro y está mediado por los anticuerpos y el complemento. Es irreversible y las células implicadas son los linfocitos B. En cuestión de horas o minutos se puede producir necrosis fibrinoide, trombosis y necrosis del injerto. Los factores de riesgo son: trasplantes previos, transfusión sanguínea y embarazo, eliminándose

este riesgo si se realizan las pruebas cruzadas antes del trasplante.

*El rechazo agudo* es mediado por las células, siendo frecuentemente reversible. Las células efectoras principales son los linfocitos (células NK), monocitos y granulocitos. En las biopsias de injertos pancreáticos con rechazo existe un aumento del número de células apoptóticas <sup>(221)</sup>. La infiltración del injerto pancreático es más pronunciada en el tejido exocrino que en el endocrino.

*El rechazo crónico* parece estar mediado por un mecanismo mixto, celular y humoral. Después de un periodo inicial de lesión del injerto producida por una respuesta inmunológica mediada por anticuerpos, sigue una lesión debida a las células (primero células T y después macrófagos). La patología básica del rechazo crónico es la proliferación fibrosa de la íntima que produce estrechamiento luminal dando lugar a isquemia y fibrosis del páncreas <sup>(221)</sup>.

#### **1.2.11.6.2. Incidencia del rechazo pancreático**

En la época de la ciclosporina, las tasas acumulativas de rechazo, al año del trasplante, según los diferentes tipos de trasplante, en la Universidad de Minnesota, fueron: 61% en trasplante de PRS, 75% en páncreas después del riñón (PDR) y 96% en páncreas aislado. Así, el grupo de Wisconsin refiere un descenso de la tasa anual de rechazo, desde el 76% en la época de la ciclosporina-azatioprina hasta el 35% en la época del tacrolimus-MMF <sup>(222)</sup>. Según datos de la OPTN/SRTR del año 2013, la incidencia de rechazo en el 1 y 2 año son de 16% y 20,4% respectivamente, en el trasplante de PRS; 22,1% y 27,8% respectivamente, en el trasplante de PDR; y 22,1% y 27,8% respectivamente, en el trasplante de páncreas aislado <sup>(156)</sup>.

#### **1.2.11.6.3. Diagnóstico del rechazo pancreático**

Si no se dispone de una biopsia, el diagnóstico de rechazo se realiza basándose en los criterios clínicos y de laboratorio. En la mayoría de los casos de rechazo hay escasos síntomas o éstos son inexistentes, de modo que sólo entre el 5-20% de los casos van a presentar

síntomas <sup>(223)</sup>. El síntoma más frecuente es dolor en FID (por delante de la localización del injerto), aunque suele ser difícil distinguirlo de la pancreatitis del injerto.

Se distinguen dos clases de marcadores de rechazo: endocrinos y exocrinos. Los marcadores se pueden determinar en suero (derivación vesical o entérica) y en orina (sólo en derivación vesical).

En la derivación vesical, la AAO es el marcador de rechazo más utilizado, mientras que en la derivación entérica se utilizan una serie de marcadores séricos endocrinos (amilasa, lipasa y tripsinógeno anodal) y endocrinos (glucosa y tasa de desaparición de la glucosa). No hay un solo marcador con el cual se pueda diagnosticar o predecir el rechazo con 100% de especificidad o sensibilidad. Sin embargo, incluso sin disponer de una biopsia del injerto, se puede detectar frecuentemente el rechazo mediante la clínica y los valores de los marcadores referidos.

La creatinina sérica se utiliza como marcador de rechazo en los receptores de páncreas-riñón simultáneo, ya que el rechazo renal suele preceder al pancreático. La biopsia del injerto pancreático, obtenida por punción percutánea o transcistoscópica, es la prueba más fiable para el diagnóstico del rechazo.

Se ha observado, tanto en clínica como en investigación animal, que el rechazo del páncreas exocrino precede en 2-5 días al endocrino <sup>(224)</sup>. Cuando se realiza la monitorización de la AAO y se detecta hipoamilasuria, podremos instaurar un tratamiento antirrechazo antes de que aparezca una hiperglucemia. Un descenso de la AAO constituye un marcador de rechazo, aunque éste no es específico y puede presentarse también una hipoamilasuria en casos de lesión de preservación, trombosis del injerto, pancreatitis y obstrucción del conducto pancreático <sup>(225,226)</sup>. Debido a que la AAO no es un indicador específico de rechazo, se recomienda una biopsia percutánea (renal o pancreática) en los casos de hipoamilasuria. Si no se puede realizar la biopsia, realizar tratamiento del rechazo.

La derivación duodeno-vesical conlleva una alcalinización de la orina. Así, en la derivación entérica el pH urinario es de  $6,1 \pm 0,3$ , mientras que en la derivación duodeno-vesical asciende hasta  $7,8 \pm 0,1$ . En los casos de rechazo el pH desciende hasta  $7,1 \pm 0,1$  en la derivación duodeno-vesical <sup>(227)</sup>.

El péptido C es un fragmento proinsulina que se segrega por la células beta. La determinación urinaria o plasmática, en situación basal o con estímulo, es un método fiable para determinar la función pancreática endocrina en diabéticos con fallo renal <sup>(228)</sup>. Sin embargo, la determinación del péptido C urinario después del trasplante de páncreas no es fiable, ya que la molécula de péptido C se altera por la actividad proteolítica de las enzimas pancreáticas.

La amilasa y la lipasa pueden aumentar en el rechazo, aunque son inespecíficas del rechazo <sup>(229,230)</sup>. Estos enzimas pueden también estar incrementados en la lesión de preservación, pancreatitis del injerto, pancreatitis por CMV, enfermedad linfoproliferativa postrasplante y biopsia del injerto. La sensibilidad de la lipasa es del 71% frente al 50% de la amilasa. Sin embargo, en receptores de PRS con rechazo, la sensibilidad de la creatinina fue mayor que la lipasa sérica <sup>(229,231)</sup>.

La hiperglucemia debida al rechazo constituye un marcador tardío. Se suele observar en receptores con rechazo grave y afectación de los islotes. El rechazo leve persistente que afecta el tejido exocrino y vascular da lugar a una fibrosis del injerto, como se observa en el rechazo crónico, pudiendo causar la pérdida del control glucémico <sup>(231)</sup>. Aunque la glucemia tiene una alta especificidad, entre 90-95%; es el marcador de más baja sensibilidad (20%) <sup>(232)</sup>, de manera que los receptores con glucemia  $> 300$  mg/dl, debida a rechazo, tienen sólo un 2% de posibilidades de recuperar la función endocrina.

#### **1.2.11.6.3.1. Diagnóstico anatomopatológico del rechazo**

En la época de inmunosupresión con tacrolimus, en el trasplante de páncreas-riñón simultáneo, el rechazo afectó al páncreas y al riñón en el 65% de los episodios, al páncreas sólo en el 22% y al riñón sólo en el 13% <sup>(233)</sup>. En la práctica clínica, el rechazo pancreático en los trasplantes de PRS se ha monitorizado indirectamente por la creatinina o por biopsias renales. En los casos de sospecha de rechazo, bien en trasplante de páncreas aislado o de PRS con dudas de rechazo pancreático único, se debe realizar una biopsia pancreática antes de realizar una sobre-inmunosupresión del receptor.

Hace años, las biopsias pancreáticas se asociaban a hemorragia intra-abdominal, pancreatitis y fistulas pancreáticas. En la actualidad, es posible realizarlas mediante cistoscopia (sólo en derivación duodeno-vesical), percutáneas con control ecográfico o por TAC o bien por laparoscopia <sup>(234-237)</sup>.

#### **1.2.11.6.4. Repercusión del rechazo sobre la función endocrina y exocrina y pérdida del injerto**

El rechazo moderado o grave puede causar alteración exocrina permanente con descenso de la AAO y deterioro de la función endocrina. Después de los episodios reversibles de rechazo, la función endocrina se preserva siempre, mientras que la exocrina puede desaparecer casi completamente <sup>(238)</sup>. La disfunción endocrina habitualmente se observa sólo en receptores con rechazo grave, donde la isquemia producida por el rechazo podría ser el mecanismo patogénico <sup>(239)</sup>. En una serie de 319 receptores con derivación duodeno-vesical, se ha observado la pérdida de la función exocrina en el 9% de los casos, siendo la causa más frecuente el rechazo crónico <sup>(240)</sup>.

Se define como pérdida de la función exocrina a la AAO <100 U/hora, mientras que se considera pérdida parcial cuando la AAO está entre 200-800 U/hora.

La trasplantectomía del páncreas por rechazo sólo está indicada cuando el receptor



presenta síntomas (fiebre, dolor, infección), hecho que suele ocurrir en el 25% de los casos<sup>(166)</sup>.

#### **1.2.11.6.5. Tratamiento del rechazo**

Si el rechazo es leve, se puede tratar con bolos de metilprednisolona (1 bolo de 500 mg/día, durante 3 días) o con un ciclo de descenso de metilprednisolona o con el aumento de las dosis de anti-calcineurínicos (tacrolimus o ciclosporina), micofenolato mofetilo o rapamicina. Actualmente se prefiere aumentar las dosis de anticalcineurínicos o de rapamicina en vez de administrar corticoides por sus efectos indeseables a largo plazo. Se acepta incluso la utilización de tacrolimus por vía endovenosa para conseguir niveles mayores de 20 ng en un periodo corto de tiempo<sup>(241)</sup>.

El tratamiento con anticuerpos se indica en los casos de rechazo moderado o grave de trasplante de PRS o en los casos, inmunológicamente más desfavorables, de trasplante de PDR o trasplante aislado con rechazo mínimo o leve<sup>(233,242)</sup>.

Por otro lado, el rechazo crónico no tiene opciones de tratamiento por la pérdida completa e irreversible de la función endocrina.

#### **1.2.11.7. Disfunción del injerto**

La función normal del injerto se considera cuando la cifra de glucemia en ayunas es normal sin necesidad de tratamiento con insulina o antidiabéticos orales. Por el contrario, la no función del injerto se define por la necesidad de insulina o antidiabéticos orales para poder mantener cifras normales de glucemia.

##### **1.2.11.7.1. Fallo primario del injerto**

Se refiere una incidencia del 0,5% de fallo primario y la edad avanzada del donante constituye un factor de riesgo<sup>(243)</sup>, definiéndose por la ausencia de función del injerto después de descartar otras causas de fallo precoz como trombosis o rechazo hiperagudo.

### **1.2.11.7.2. Función endocrina retardada del injerto**

Se define como una discrepancia temporal, ocurrida en la fase precoz postrasplante, entre la función del injerto, capacidad fisiológica de la función del receptor y las necesidades fisiológicas. La obesidad, la dislipemia y la uremia pueden aumentar la resistencia a la insulina.

Después de una derivación porto-sistémica se produce una hiperinsulinemia. A pesar de que el control metabólico es similar en la derivación venosa porto-sistémica y porto-portal, se necesita una mayor cantidad de insulina después de la primera derivación para conseguir el mismo efecto metabólico, lo cual supone una sobrecarga metabólica del páncreas.

La denervación del páncreas, al menos hipotéticamente, disminuye la respuesta secretora postrasplante, lo que unido a la operación y el estrés resultante e hiperglucagonemia, contribuyen a aumentar la demanda de insulina.

Asimismo, la medicación inmunosupresora (ciclosporina, tacrolimus, prednisona), administrada después del trasplante, disminuye la tolerancia a la glucosa y puede tener efectos adversos sobre los islotes.

La función endocrina retardada del injerto pancreático se presenta entre el 3-69% de los trasplantados <sup>(244,245)</sup>, asociándose con el peso > 80 kg del receptor, la edad > 45 años del donante o cuando las causas de fallecimiento de los donantes son cardiocerebro-vasculares o no traumáticas. La supervivencia del injerto pancreático, a 3 años, es significativamente inferior cuando hay una función retardada del injerto, atribuyéndose esto a una insuficiencia de la reserva funcional (donantes > 45 años) más que a un aumento de la inmunogenicidad. Por tanto, la reducción del peso del receptor y la selección de los donantes (< 45 años) son factores importantes para obtener una buena función precoz del injerto <sup>(244)</sup>.

### 1.2.11.7.3. Disfunción tardía del injerto

Se considera así a la disfunción acaecida después de cuatro semanas del trasplante. Se ha señalado la aparición de casos aislados de diabetes tipo 2 postrasplante, atribuyéndose a la obesidad del receptor, tendencia al desarrollo de diabetes del adulto del páncreas del donante, utilización de corticoides y/o anticalcineurínicos (CyA, tacrolimus) o rechazo agudo o crónico. La pancreatitis y las complicaciones vasculares del injerto pueden también originar disfunción tardía.

La intolerancia a la glucosa con niveles normales en ayunas de péptido C e insulina libre, con o sin niveles elevados en ayunas de proinsulina y una ratio de proinsulina/insulina elevada, denotan una disfunción del injerto bajo una situación de estrés metabólico <sup>(246,247)</sup>.

El tratamiento de los enfermos con disfunción tardía consistirá en evitar o tratar las causas: régimen de adelgazamiento en obesos, retirada de corticoides o inmunosupresores diabetógenos (la CyA o el tacrolimus se sustituyen por rapamicina o micofenolato mofetilo), tratamiento de la diabetes tipo 2 con sulfonilureas, etc.

### 1.2.11.7.4. Hipoglucemia

La hipoglucemia ocasional sintomática puede presentarse entre el 30-50% de los enfermos incluso varios años después del trasplante de páncreas <sup>(248,249)</sup>. Sin embargo, esta hipoglucemia rara vez da síntomas, y cuando así ocurre son leves. Se han propuesto seis mecanismos de producción de la hipoglucemia: 1) ausencia del paso de sangre, procedente del injerto pancreático, a través del hígado: esto ocasiona un aumento de la captación de glucosa por el músculo, descenso de la gluconeogénesis hepática y liberación de glucosa e hiperinsulinemia sistémica <sup>(250)</sup>; 2) elevación de los anticuerpos anti-insulina; 3) alteración de las respuestas contrarreguladoras de la hipoglucemia <sup>(251)</sup>; 4) hipoglucemia reactiva a la fase posprandial <sup>(249)</sup>; 5) hipoglucemia asociada a un pseudotumor inflamatorio del injerto pancreático y 6) hipoglucemia asociada a nesidiodisplasia del injerto pancreático <sup>(252)</sup>.

Cuando se presentan episodios de hipoglucemia se deben realizar determinaciones de glucemia en el mismo laboratorio. Si esto se confirma, un ajuste dietético suele bastar para realizar el control glucémico.

#### **1.2.11.8. Recurrencia autoinmune de la diabetes después del trasplante**

La diabetes tipo 1 se considera una enfermedad crónica autoinmune, que se justifica por los siguientes hallazgos: a) Presencia de infiltrados inflamatorios en los islotes; b) Aparición de autoanticuerpos unida a la pérdida de secreción de insulina; c) Especificidad de la destrucción de las células beta del páncreas y d) Recurrencia de la diabetes tipo 1 después del trasplante con injertos pancreáticos de gemelos idénticos en ausencia de inmunosupresión.

El infiltrado linfocitario que causa la isleitis contiene células T CD4 y CD8+, células B y macrófagos. Este infiltrado origina la destrucción selectiva de las células beta, dirigida por el reconocimiento de los autoantígenos de las células beta. Los autoanticuerpos preceden durante algunos años el inicio de la diabetes, siendo los más conocidos los anti-insulina, anti-células de los islotes y anti-decarboxilasa del ácido glutámico.

Se ha observado en dos receptores de trasplante simultáneo de páncreas-riñón una destrucción selectiva de las células beta a pesar de una inmunosupresión estándar, evidenciándose en el examen histológico un infiltrado mononuclear (isleitis) en un caso y tejido pancreático exocrino normal sin infiltrado ni signos de rechazo en el otro <sup>(253)</sup>. En los dos receptores se observó un descenso gradual de la función de las células beta en un periodo de 6-12 meses, siendo el primer signo de deterioro la disminución del nivel de péptido C después de una comida, en la fase inicial y en ayunas posteriormente. Otros autores <sup>(254)</sup> relacionan la reaparición de anticuerpos anti-islotes postrasplante con la pérdida del injerto, y ello debido a una recurrencia autoinmune.

Desde el punto de vista histológico, la destrucción de las células beta por recurrencia autoinmune es diferente al rechazo del injerto. Queda todavía por determinar la fiabilidad de

los marcadores de recurrencia autoinmune <sup>(255)</sup>.

### **1.2.12. SUPERVIVENCIA DEL ENFERMO Y CAUSAS DE MORTALIDAD**

La función normal del injerto pancreático, a largo plazo, no sólo mejora la calidad de vida, sino que reduce la morbi-mortalidad tradicionalmente asociada a la diabetes tipo 1 y sus complicaciones asociadas. Según los datos del IPTR, hasta diciembre de 2010 se habían realizado 35.000 trasplantes de páncreas en el mundo: 24.000 en EE.UU. y 11.000 en otros países <sup>(117)</sup>.

La supervivencia del enfermo ha ido aumentando progresivamente con el paso del tiempo a medida que han ido mejorando la técnica, cuidados preoperatorios e inmunosupresión. Así, según los datos del IPTR <sup>(117)</sup>, entre el año 2002-2003, la supervivencia al año fue mayor del 95% en todas las categorías de trasplante de páncreas (PRS, PDR, PA) en contraposición al 90% en épocas anteriores.

La supervivencia a 5 años fue del 87% en PRS, 83% en PDR y 89% en PA. Además, la supervivencia del enfermo a los 10 años también ha aumentado, siendo mayor del 70% al considerar todas las categorías y del 82% en trasplante de PA.

En una serie retrospectiva de enfermos de la UNOS y del IPTR, se refiere que de los 6.995 trasplantes de PRS, 488 fallecieron, de los cuales 255 lo hicieron en los primeros 90 días postrasplante, siendo las causas fundamentales: complicaciones cardio-cerebro-vasculares (101 casos), infecciones (61 casos), hemorragia (13 casos), fallo multiorgánico (12 casos), fallo respiratorio (10 casos), complicaciones de la diabetes (5 casos), fallo renal (4 casos), tumores (4 casos), suicidio (2 casos), otras (7 casos), origen desconocido o muerte repentina (36 casos). Entre los 91-365 días fallecieron otros 147 enfermos siendo las causas fundamentales de exitus: cardio-cerebro-vasculares (47 casos), infección (43 casos), tumores (10 casos), origen desconocido (13 casos), etc. A partir del año del trasplante se registraron 301 éxitus y las causas fueron: cardio-cerebro-vasculares (47 casos), infección (45 casos),

tumores (4 casos), origen desconocido (114 casos), etc. <sup>(256)</sup>.

En la serie de 500 trasplantes de páncreas realizados en un solo centro, previamente publicada por Sollinger et al <sup>(242)</sup>, la supervivencia del enfermo a 1, 5 y 10 años era de 96,4%, 88,6% y 76,3%, respectivamente, siendo las causas de fallecimiento de los 53 enfermos: cardíacas en 20 (38%), cerebro-vasculares en 3 (5,5%), infecciones en 9 (17%) y tumores en 5 (9%).

En otra serie de 120 enfermos seguidos durante 10 años <sup>(257)</sup>, se refiere una supervivencia del enfermo a 1, 5 y 10 años de 96,7%, 94% y 84,4%, respectivamente, constatando que las causas de mortalidad eran cardiovasculares en el 64,3% de los casos.

La enfermedad coronaria, frecuentemente asintomática en enfermos diabéticos en comparación a los no diabéticos, aparece mucho antes en los diabéticos de larga evolución, siendo más extensa y afectando a las ramas arteriales coronarias más distales. Por tanto, los enfermos con trasplante de páncreas que sobreviven más del año requieren una monitorización periódica de la enfermedad cardíaca, cerebro-vascular y de las complicaciones infecciosas <sup>(258)</sup>.

Se ha observado, en un análisis multifactorial, que el factor más importante sobre la mortalidad del enfermo es la pérdida del injerto y el consiguiente retorno al tratamiento insulínico. Por tanto, la medida preventiva más importante para reducir la mortalidad postrasplante será evitar las causas inmunológicas y no inmunológicas que desencadenen la pérdida del injerto: a mayor supervivencia del injerto, menor mortalidad del enfermo <sup>(256)</sup>.

### **1.2.13. TUMORES DE NOVO POSTRASPLANTE**

A medida que aumenta la supervivencia de los enfermos trasplantados de páncreas aumentará la incidencia de tumores de novo, siendo la inmunosupresión (anticuerpos mono o policlonales, anticalcineurínicos) el principal factor implicado en la patogenia de dichos tumores. Otros factores patogénicos son las infecciones virales (EBV, virus del papiloma

humano, CMV).

#### **1.2.13.1. Enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT).**

El virus de Epstein-Barr (VEB) está implicado en la patogenia del linfoma de Burkitt y de la enfermedad de Hodgkin. El VEB se transmite prácticamente en todos los casos desde un donante seropositivo a un receptor seronegativo (infección de las células B).

La enfermedad linfoproliferativa normalmente se presenta durante el primer año postrasplante y la clínica más frecuente suele ser: fiebre, faringitis, mialgias y adenopatías. Es importante realizar un diagnóstico diferencial con el rechazo agudo del injerto pancreático: infiltrado inflamatorio y lesión de las células acinares en el rechazo agudo, e infiltrado de las células B atípicas del parénquima, respetando las células acinares, en la enfermedad linfoproliferativa.

El injerto pancreático con ELPT puede presentar un aumento difuso, que debe diferenciarse de una pancreatitis o un rechazo <sup>(259)</sup>.

Las pautas de tratamiento de la ELPT consistirán en: 1) la reducción o suspensión de la inmunosupresión, manteniendo los corticoides; 2) Quimioterapia: sobre todo en linfomas de aparición tardía; 3) Anticuerpos monoclonales anti-CD20 (Rituximab); 4) Resección sobre todo de localización gastrointestinal; y 5) Radiación en casos de afectación del SNC.

La incidencia de ELPT entre 1172 enfermos trasplantados en el Hospital de la Universidad de Minnesota es de 1,3% (15 casos), presentándose a los 1,5 años después del trasplante y siendo mayor el número de órganos afectados que en otros trasplantes en el momento del diagnóstico (3,7 de media), con una mayor proporción de linfomas de células T.

#### **1.2.13.2. Tumores de novo no linfoproliferativos**

En la misma serie de Minnesota se diagnosticaron 23 tumores de piel en 15 enfermos (1,3%), la mayoría de ellos epidermoides (15 tumores), con un tiempo medio de aparición postrasplante de 7,7 años. Se diagnosticaron otros 14 tumores sólidos (1,2%) de diferente

localización (mama, útero, gastrointestinales, pulmón, cavidad bucal, SNC, parótida).

En una serie de 99 enfermos trasplantados, se observaron 9 tumores en 7 enfermos de un total de 73 trasplantados de PRS y en ninguno de los trasplantados solamente de riñón <sup>(260)</sup>.

#### **1.2.14. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO**

En contraste con la supervivencia del enfermo que se ha mantenido alta en las diferentes épocas del trasplante, la supervivencia del injerto ha ido mejorando con el tiempo, especialmente en el trasplante de PDR y PA, aunque todavía la supervivencia del trasplante de PRS sigue siendo superior a la de los anteriores. En la experiencia de Wisconsin, sobre 500 trasplantes, la supervivencia del injerto pancreático a 1, 5 y 10 años fue del 87,5%, 78,1% y 67,2%, respectivamente <sup>(242)</sup>. Según los datos del IPTR del año 2011, la supervivencia anual del PRS es del 85,5% frente al 79,9% del PDR y el 77,8% del PA <sup>(117)</sup>. La supervivencia a 5 años del trasplante de PRS es del 74,3%, del 62% para los de PDR y 50,6% para PA <sup>(156)</sup>.

En la época inicial del trasplante la incidencia de fallos técnicos era mayor en los trasplantes de PDR y PA que en PRS. Entre los años 2002-2003, la tasa de pérdida de injerto por fallos técnicos era del 12,4%, habiendo descendido a 7,6% entre los años 2012-2013 (4,9% en PRS, 9,9% en PDR y 10,9% en PA) <sup>(156)</sup>.

La mejora de los resultados del trasplante pancreático ha sido a expensas, no sólo del descenso de la incidencia de complicaciones técnicas, sino también de la menor tasa de rechazo. Así, la tasa anual de pérdida del injerto por rechazo ha descendido 4-5 veces, desde el inicio del trasplante hasta la actualidad. Durante el periodo 2008-2009 la tasa de pérdida fue  $\leq 6\%$  en trasplante de PDS y PA y del 1,8% en PRS <sup>(117)</sup>. Según Humar et al <sup>(261)</sup>, la primera causa de pérdida del injerto son los fallos técnicos y la segunda causa es el rechazo crónico que, en su serie de 321 trasplantes de PRS, 389 PDR y 204 PA, corresponde a: 3,7% en PRS, 11,3% en PA y 11,6% en PDR.



### 1.2.15. COMPLICACIONES MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS A LARGO PLAZO

La necesidad de reingreso por complicaciones médico-quirúrgicas sigue un paulatino descenso a medida que aumenta el periodo de seguimiento del enfermo trasplantado <sup>(262,263)</sup>. La tasa media de reingresos por enfermo trasplantado es de 1,2 durante el primer año del trasplante y desciende hasta 0,2 reingresos por año a los seis años, siendo las complicaciones más frecuentes las relacionadas con la derivación duodeno-vesical (infecciones urinarias, deshidratación, acidosis metabólica, etc.), óseas (fracturas, necrosis avascular), cardiovasculares (infarto de miocardio, isquemia periférica) y rechazo. Estas complicaciones no suelen requerir más de 2 días de reingreso en el 40% de los casos <sup>(262)</sup>.

Los niveles de colesterol y triglicéridos son normales a los 5 años postrasplante y permanecen así posteriormente. La normalización del colesterol y triglicéridos, la tensión arterial y la glucemia ayudan a disminuir el riesgo de enfermedad arteriosclerótica y riesgo de fallecimiento por complicaciones cardiovasculares <sup>(263,264)</sup>.

De los enfermos con derivación duodeno-vesical aproximadamente un 20% precisarán una derivación duodeno-entérica durante los primeros 5 años del trasplante. En el estudio de Stratta et al <sup>(262)</sup>, sobre 57 enfermos trasplantados y revisados durante 5-8 años, se realizaron las siguientes reintervenciones: colecistectomía en 17, conversión entérica en 11, herniorrafia en 7 y relaparotomía por obstrucción intestinal en 3.

Las complicaciones urológicas pueden requerir tratamiento por vía transcistoscópica para retirar material de sutura, cálculos vesicales, etc.

Otros procedimientos, a veces realizados por complicaciones cardiovasculares, son bypass coronarios o de arterias de miembros inferiores, amputaciones de éstos por isquemia, etc.

Los tumores de novo, generalmente relacionados con la inmunosupresión, son otras complicaciones que aparecen en el seguimiento a largo plazo.

## **1.2.16. EFECTOS DEL TRASPLANTE DE PÁNCREAS SOBRE LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES**

### **1.2.16.1. Nefropatía Diabética**

Las alteraciones más importantes que produce la diabetes sobre la estructura renal residen en los glomérulos. No obstante, estas alteraciones no se desarrollan al inicio de la diabetes sino al cabo de varios años <sup>(265)</sup>, siendo el mal control de la glucemia un factor importante para el desarrollo de estas lesiones. Además, se ha observado que los riñones de donantes no diabéticos trasplantados en diabéticos van a desarrollar las lesiones referidas de la nefropatía diabética <sup>(266)</sup>.

El trasplante de páncreas normaliza el metabolismo de la glucemia y puede prevenir, detener o revertir las alteraciones renales producidas por la diabetes <sup>(267)</sup>. Así, cuando se realiza un trasplante de páncreas en un enfermo trasplantado previamente de riñón, la progresión de la glomerulopatía se detiene al cabo de unos años <sup>(23)</sup>. Este hecho se ha demostrado en un estudio donde se han realizado biopsias renales, precisando 10 años para la resolución de la glomeruloesclerosis <sup>(268)</sup>. Por tanto, la euglucemia conseguida con el trasplante pancreático repercute sobre la mejoría de la función renal y sobre el aumento de la supervivencia del injerto renal en presencia de un injerto pancreático funcional <sup>(57)</sup>.

### **1.2.16.2. Retinopatía Diabética**

Se observa retinopatía en aproximadamente el 75% de los diabéticos tipo 1 y en el 50% de los diabéticos tipo 2, al cabo de 10 años de evolución de la diabetes. Cuando han transcurrido 15 años desde el diagnóstico de la diabetes, la retinopatía proliferativa (forma más grave) se presenta en el 30% de los diabéticos tipo 1 y en el 8% de los diabéticos tipo 2 <sup>(269)</sup>. La mayoría de los diabéticos que llegan al trasplante han sido tratados mediante fotocoagulación, consiguiendo una estabilización de la retinopatía, aunque la mejoría es improbable debido a la lesión irreversible producida por la enfermedad y el

tratamiento<sup>(270,271)</sup>.

### **1.2.16.3. Neuropatía Diabética**

La neuropatía diabética se observa en más del 80% de los diabéticos tipo 1 con enfermedad renal crónica<sup>(272)</sup>, siendo difícil distinguirla de la neuropatía de origen urémico. En una serie comparativa de 115 enfermos trasplantados de páncreas-riñón frente a enfermos con trasplante renal aislado o páncreas no funcionante, se ha observado una mejora significativa en la velocidad de conducción. La función motora mejora en el 60% de los enfermos, la sensitiva en el 50% y la autonómica entre el 30-45% después del trasplante de páncreas funcionante<sup>(273)</sup>.

Después de los 6 meses del trasplante pancreático se produce una recuperación rápida de la velocidad de conducción. Como factores que mejoran la función nerviosa se señalan: uso de nifedipino, menor peso corporal y menor incompatibilidad HLA<sup>(274)</sup>. La mejoría precoz de la conducción nerviosa postrasplante también puede deberse a la corrección de la neuropatía urémica<sup>(275)</sup>.

La disfunción del sistema nervioso autonómico se asocia a una mortalidad aumentada en los enfermos diabéticos<sup>(276,277)</sup>. Los síntomas de la gastroparesia mejoran ostensiblemente después del trasplante pancreático: mejoría del vaciamiento gástrico en el 52% de los trasplantados de páncreas-riñón en comparación con el 42% de los trasplantados de riñón. En los trasplantados de páncreas-riñón también se normalizó el ciclo gástrico y disminuyeron los síntomas<sup>(278)</sup>. La mejora en la función gástrica se asocia a la mejora global de la función autonómica, restaurándose el control autonómico cardíaco y mejorando la neuropatía cardíaca con el consiguiente descenso de la incidencia de muerte súbita<sup>(279)</sup>.

### **1.2.16.4. Enfermedad Cardiovascular**

La identificación de la enfermedad coronaria en los candidatos a trasplante de páncreas es de vital importancia, ya que la mitad de los fallecimientos en receptores de

páncreas están relacionados con la enfermedad cardiovascular <sup>(280)</sup>. En un estudio angiográfico sobre 141 enfermos asintomáticos con diabetes tipo 1, en evaluación para trasplante de páncreas-riñón o riñón aislado, se observó una prevalencia de coronariopatía obstructiva (>50%) del 80% en los candidatos de 45 o más años de edad, siendo del 30% en los enfermos menores de 34 años <sup>(281)</sup>. Los enfermos que tienen una o más coronarias con una estenosis mayor del 50% presentan un riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular del 55% durante los 3 años posteriores al trasplante renal <sup>(282)</sup>.

En la experiencia de Minnesota, la prevalencia global de una o más manifestaciones de enfermedad coronaria o vascular periférica fue del 47% en trasplante de PRS, 42% en PDR y 24% en PA <sup>(57)</sup>.

En los enfermos con trasplante de PRS se han observado niveles significativamente más bajos de triglicéridos, homocisteína, factor de Von Willebrand y menor engrosamiento de la capa íntima-media de la arterial braquial en comparación con receptores de riñón aislado <sup>(283)</sup>. Asimismo, se ha referido que el 38% de los enfermos con páncreas funcionante presenta una regresión de la enfermedad aterosclerótica coronaria en comparación a ningún caso de páncreas no funcionante <sup>(284)</sup>.

La incidencia de infarto de miocardio es significativamente menor en receptores de PRS (2,4%) en comparación con los de riñón aislado (17,6%) <sup>(285)</sup>. Se ha demostrado una mejoría significativa de la fracción de eyección en enfermos trasplantados de PRS en relación a los trasplantados de riñón aislado (76,5% frente a 64,3%), así como una menor disfunción diastólica también en el grupo de receptores de PRS <sup>(286)</sup>.

Después del trasplante de páncreas-riñón se ha observado una mejoría de la hipertensión arterial, refiriéndose una incidencia del 88% en el periodo pretrasplante y del 49% postrasplante con un seguimiento medio de 5 años <sup>(287)</sup>. La caída tensional postrasplante de páncreas-riñón (25 mmHg en la sistólica y 18 mmHg en la diastólica) redunda en la

reducción de las complicaciones cardiovasculares <sup>(288)</sup>.

No se han detectado diferencias en cuanto a la tasa de amputaciones de miembros en receptores de PRS y de riñón aislado, aunque la tasa global de complicaciones vasculares sí ha sido significativamente mayor en el grupo de PRS <sup>(289)</sup>.

La enfermedad carotídea parece progresar después del trasplante de páncreas <sup>(290)</sup>, habiéndose reportado que las complicaciones cerebrovasculares son la causa de muerte en el 7,1% de los enfermos con seguimiento a largo plazo <sup>(280)</sup>.

### **1.2.17. CALIDAD DE VIDA POSTRASPLANTE DE PÁNCREAS**

Alrededor del 95% de todos los trasplantes pancreáticos son pancreático-renales simultáneos. Por tanto, si los dos injertos funcionan adecuadamente, el enfermo abandona el tratamiento insulínico y la diálisis. Como consecuencia, el trasplante de PRS proporciona una supervivencia más alargada, de alrededor de 10 años, que en el trasplante renal aislado y que en la diálisis (alrededor de 15 años) <sup>(280)</sup>.

En los estudios de calidad de vida se analizan tres apartados fundamentales:

*A) Aspectos físicos:* movilidad, autocuidados en las actividades diarias, fuerza y resistencia, dolor corporal y síntomas como prurito, temblor y aumento del apetito.

*B) Aspectos mentales y emocionales:* afecto y humor, cognición, memoria, autoestima, ansiedad, preocupación, irritabilidad e imposibilidad de concentración.

*C) Aspectos sociales:* habilidad para desempeñar determinados roles en casa o en el trabajo, relaciones con la esposa, familia, amigos y compañeros de trabajo y participación en actividades como visita a amigos, viajes y clubes.

En la experiencia del grupo de Minnesota, al año y a los tres años del trasplante, en comparación con la fase pretrasplante, habían mejorado los siguientes parámetros de calidad de vida: vitalidad, dolor corporal, funciones sociales, mientras que el estado de salud mental era mejor al año que a los tres años <sup>(291)</sup>. Estos beneficios del trasplante sobre la calidad de

vida se mantienen también a largo plazo, más allá de un seguimiento de 10 años. Es importante tener en cuenta las complicaciones relacionadas con la inmunosupresión a largo plazo, sobre todo los corticoides (complicaciones óseas, HTA, obesidad, etc.) y anti-calcineurínicos (HTA, diabetogenicidad, nefrotoxicidad, etc.), que alteran la calidad de vida del enfermo. La reducción de la dosis de éstos o la sustitución por otros que no presentan dichos efectos secundarios puede mejorar la calidad de vida del enfermo.

En un estudio mas reciente sobre calidad de vida en 126 enfermos trasplantados de PRS (84,1% con injertos funcionantes), comparando las puntuaciones antes y después del trasplante, se observó una mejoría en todos los parámetros comparados (satisfacción, impacto, preocupación acerca de la diabetes) y, en general, en la calidad de vida global <sup>(292)</sup>.



## **2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**





## **2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1. JUSTIFICACIÓN**

El trasplante de páncreas empezó a considerarse como una modalidad terapéutica para el tratamiento de la diabetes mellitus en 1966, cuando Lillehei y Kelly realizaron el primero en humanos en la Universidad de Minnesota. En la actualidad, las indicaciones para realizar un trasplante de páncreas se dividen entre las de los pacientes que presentan una nefropatía terminal y van a requerir un doble trasplante de páncreas y de riñón, y los que no presentan una nefropatía terminal y sólo van a requerir un trasplante de páncreas.

Actualmente, el trasplante de páncreas-riñón simultáneo es considerado como el tratamiento de elección para los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad renal en estadio terminal. Sin embargo, a pesar de la mejoría en la supervivencia del paciente y del injerto, las complicaciones quirúrgicas siguen siendo frecuentes. Una de las complicaciones con mayor morbi-mortalidad es la infección intra-abdominal, presentándose en alrededor de 10-20% de los pacientes con TPRS. La diálisis peritoneal antes del TPRS tradicionalmente se ha considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de infección intra-abdominal.

En cuanto a la modalidad de diálisis pre-trasplante y su impacto en los resultados del TPRS no hay consenso acerca de qué tipo de diálisis se asocie con mejores resultados, lo que significa que las modalidades de diálisis podrían ser muy similares, después de ajustar las características del paciente y la experiencia del centro.

## **2.2. HIPÓTESIS**

Nuestra hipótesis de trabajo es que no existe diferencia significativa entre el tipo de diálisis pre-trasplante y la supervivencia del paciente y del injerto pancreático a largo plazo.

En base a lo anteriormente referido, nos planteamos realizar un estudio comparativo, retrospectivo, longitudinal, uni y multivariante entre los 164 enfermos trasplantados de páncreas-riñón simultáneo por nefropatía diabética terminal, con la finalidad de identificar las variables que puedan influir sobre la supervivencia del injerto y del paciente.

Para este estudio la muestra será de 164 trasplantes realizados a 164 receptores. Dividimos la muestra en dos grupos: (A) trasplante páncreas-riñón simultáneo, que previo al trasplante recibieron hemodiálisis (n=98); y (B) trasplante páncreas-riñón simultáneo, que previo al trasplante recibieron diálisis peritoneal (n=66). Se realizará un estudio comparativo (uni y multivariable) de todas las características preoperatorias de los donantes, pre, intra y posoperatorias de los receptores y de la morbilidad, mortalidad y supervivencia del injerto y del enfermo, entre el grupo A (hemodiálisis) y el grupo B (diálisis peritoneal), analizando los factores de riesgo que influyen en la supervivencia del injerto.

### **2.3. OBJETIVOS**

1. Realizar un análisis comparativo entre las variables del grupo A (hemodiálisis) y el grupo B (diálisis peritoneal).
2. Identificar y analizar los factores de riesgo que puedan determinar una menor supervivencia del paciente y del injerto pancreático en los trasplantados de páncreas-riñón simultáneos y su implicación en la práctica clínica.
3. Determinar las complicaciones posquirúrgicas en el trasplante de páncreas-riñón y el impacto de las mismas sobre la supervivencia.



### **3. PACIENTES Y MÉTODOS**



### **3. PACIENTES Y MÉTODOS**

#### **3.1. PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO DEL ESTUDIO**

##### **3.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio de cohorte, con recogida de la información de forma retrospectivo, compuesto por pacientes con nefropatía diabética en diálisis, que recibieron un trasplante de páncreas-riñón simultáneo y que previamente al trasplante habían recibido hemodiálisis (grupo A) frente a diálisis peritoneal (grupo B).

##### **3.1.2. LUGAR DE ESTUDIO**

Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

##### **3.1.3. PERIODO DEL ESTUDIO**

El periodo del estudio comprende desde el 28 marzo de 1995 hasta el 31 de agosto de 2015.

#### **3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

En el periodo de estudio se realizaron, en el servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre de Madrid, 209 trasplantes de páncreas de donante cadáver en 194 pacientes.

Los pacientes fueron seguidos desde el primer día del trasplante hasta que ocurrió alguno de los tres eventos siguientes:

- Fecha del cierre del estudio: 31 de agosto de 2015.
- Fallecimiento del paciente.
- Pérdida de seguimiento.



### **3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes adultos con diabetes mellitus insulino-dependiente que fueron trasplantados de páncreas-riñón simultáneo en el “Hospital 12 de Octubre”.

1. Grupo A:

- Trasplante PRS realizado entre marzo 1995 y febrero 2015
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes que recibieron hemodiálisis antes del trasplante

2. Grupo B:

- Trasplante PRS realizado entre marzo 1995 y febrero 2015
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes que recibieron diálisis peritoneal antes del trasplante

### **3.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Pacientes en estadio pre-diálisis.
3. Trasplante pancreático aislado.
4. Trasplante pancreático después del riñón.
5. Trasplante hepato-pancreático
6. Trasplante multivisceral.
7. Trasplante con injertos procedentes de donante vivo o asistolia.
8. Trasplante cuyas historias clínicas no aportaban los datos necesarios para el presente estudio.
9. Trasplante pancreático en pacientes VIH +, VHB +, VHC +.
10. Re-trasplante pancreático.

### **3.3. MUESTRA DE ESTUDIO**

Siguiendo los criterios de exclusión establecidos, la muestra considerada en este estudio será de 164 trasplantes simultáneos de páncreas-riñón realizados a 164 pacientes. El último trasplante de la serie se realizó el 24 de febrero de 2015 y el seguimiento se cerró el 31 de agosto de 2015. Por tanto, todos los trasplantes tienen un seguimiento mínimo de 6 meses, a excepción de las pérdidas ocurridas antes de esta fecha.

### **3.4. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO Y TÉCNICAS DE MEDIDA**

Definimos los criterios de selección de los donantes y de los receptores, describiendo la metodología y cada una de las variables de éstos en los diferentes periodos del trasplante (pre, intra, postoperatorio y seguimiento). Asimismo, se expondrá el método estadístico utilizado para realizar el análisis comparativo y detección de los factores de riesgo que aparecerá en el apartado de resultados.

#### **3.4.1. MANEJO DE LOS DONANTES**

##### **3.4.1.1. Selección de los donantes**

La selección de los donantes es realizada según el protocolo de trasplante pancreático del Hospital “12 de Octubre” (Madrid), de acuerdo con el Real Decreto 2070/1999, del 30 de Diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos.

Los criterios utilizados en nuestro protocolo, se exponen en la tabla 10. Además de estos criterios es de vital importancia para la aceptación del injerto el aspecto de la vascularización del páncreas. La presencia de arterioesclerosis marcada en la AMS o en el tronco celiaco hacen no viable el páncreas para trasplante.

TABLA 10. *Criterios de aceptación y exclusión de donantes.**1. Criterios de aceptación*

- 1.1. Edad
  - Límites más aceptados: 10-45 años (extremo: 45-50 años)
- 1.2. Peso
  - Límite inferior más aceptado: 28 - 30 kg.
- 1.3. Ausencia de:
  - Diabetes tipo 1 o 2 del donante
  - Diabetes tipo 1 en familiares de primer grado
  - Pancreatitis crónica
  - Traumatismo pancreático
  - Intervenciones pancreáticas previas
  - Esplenectomía
  - Traumatismo abdominal actual con contaminación bacteriana
  - Enfermedad tumoral, excepto piel y cerebro
  - Infecciones: sepsis, tuberculosis, hepatitis, SIDA, sífilis
  - Drogadicción i.v.
- 1.4. Evaluación macroscópica
  - Color y consistencia normales
  - No calcificaciones
  - No esteatosis pancreática

*2. Contraindicaciones relativas*

- 2.1. Hiperamilasemia: >2 veces el valor normal
- 2.2. Hiperglucemia > 200 mg/ml
- 2.3. Alcoholismo
- 2.4. Edema pancreático
- 2.5. Obesidad

Una vez aplicados los criterios generales de aceptación, el donante debe cumplir unas condiciones de estabilidad hemodinámica y de función renal para poder considerar el órgano como óptimo:

- Presión arterial sistólica (TAS) > 100 mmHg.
- Presión venosa central (PVC) > 5 cmH<sub>2</sub>O.
- Presión parcial de O<sub>2</sub> > 100 mm Hg y una saturación arterial ≥ 95%.

- Diuresis  $\geq 50$  ml/h y niveles de creatinina sérica al ingreso dentro o próximos a la normalidad. Las alteraciones que se produzcan en estos parámetros deben estar relacionadas directamente con las medidas de hidratación, excluyéndose una lesión orgánica que las provoque.
- Para mantener estos parámetros dentro de los valores aceptados se utilizan, con frecuencia, fármacos vasopresores: noradrenalina, dopamina y vasopresina son los más comúnmente usados.

### **3.4.1.2. Características de los donantes**

#### **3.4.1.2.1. Edad, sexo, peso y talla del donante**

Los límites de edad aceptados han sido entre 10-50 años, aunque son preferibles los injertos de donantes  $< 45$  años. No se ha establecido distinción para la aceptación en función del sexo del donante. El peso y la talla no se consideran “*per se*” criterios de exclusión, contabilizándose en Kg y en cm, respectivamente. Se tiene en cuenta el IMC, ya que los injertos procedentes de donantes con obesidad funcionan peor.

#### **3.4.1.2.2. Causas de muerte del donante**

Las causas de muerte de los donantes se han clasificado en:

- Traumatismo cráneo-encefálico.
- Hemorragia cerebral.
- Encefalopatía posanóxica.
- Accidente cerebro-vascular isquémico.
- Absceso cerebral.

#### **3.4.1.2.3. Estancia en UCI**

La estancia del donante en la UCI, desde el evento que provocó su ingreso hasta el momento de la extracción de los órganos, ha sido contabilizada en horas.

#### **3.4.1.2.4. Hipotensión y parada cardíaca**

La existencia de periodos de hipotensión marcada (tensión arterial sistólica menor de 90 mmHg) o episodios de parada cardiorrespiratoria con reanimación efectiva, han sido contabilizados cuando se han producido en una o más ocasiones.

#### **3.4.1.2.5. Administración de drogas vasoactivas**

Se ha contabilizado la administración de dopamina, dobutamina, noradrenalina y vasopresina, en función de si ha sido precisa o no su utilización.

#### **3.4.1.2.6. Funciones hemostásica, renal y pancreática**

Para valorar las funciones hemostásica, renal y pancreática se recogieron los valores de los siguientes parámetros:

- Actividad de protrombina, como medida directa del estado coagulativo del donante. Se considera normal cuando los valores están entre el 70% y el 100%, aunque no se ha tenido en cuenta este parámetro para la aceptación del donante.
- Cifra de creatinina en sangre y cuantía de diuresis por hora, durante la estancia del donante en la UCI. Los valores normales de la creatinina en nuestro laboratorio están entre 0,50 - 0,90 mg/dl. No se consideraron estas cifras como criterios de exclusión pudiendo estar alteradas como consecuencia de la situación del donante (diabetes insípida, diuréticos, corticoides, etc.).
- Valores de glucemia y de amilasa en sangre. La alteración de estos parámetros analíticos (valores normales de glucosa: 70-110 mg/dl; amilasa: 28-100 UI/L), no se han utilizado como criterio de exclusión.

#### **3.4.1.2.7. Serología viral**

En todos los donantes se determinó la serología para el VIH, VHC, VHB y CMV. Se consideró como criterio de exclusión la presencia de infección por VIH o por VHB o VHC.

### **3.4.1.2.8. Transfusión de hemoderivados**

Se registró la necesidad y el volumen de transfusión de concentrados de hematíes, plasma y plaquetas en el mantenimiento del donante antes de la extracción de los órganos.

### **3.4.1.3. Obtención del injerto**

#### **3.4.1.3.1. Valoración del injerto pancreático**

Además de la valoración general del donante, como se ha expresado con anterioridad, y de los valores de glucosa y amilasa en sangre junto con el tiempo en UCI, se consideró el aspecto macroscópico del injerto. Se constató la presencia o no de edema pancreático, traumatismo sobre el mismo, calcificaciones en el órgano o en las arterias principales.

#### **3.4.1.3.2. Extracción pancreática en el donante**

La técnica utilizada para el trasplante pancreático del órgano completo consiste en la extracción del bloque duodeno-páncreas.

#### ***A) Técnica Estándar***

Esta extracción pancreático-duodenal y hepática e incluso intestinal se inicia con una incisión cruciforme (xifopubiana y transversal supraumbilical). Se disecan y liberan las siguientes vísceras y estructuras: colon derecho, aorta y cava distales, ligando y seccionando la arteria mesentérica inferior (AMI) en su origen y disecando la arteria mesentérica superior (AMS) por encima de la vena renal izquierda (figuras 3 y 4).

A continuación se explora la vascularización hepática para comprobar la presencia o no de variantes anatómicas. Si no se observa una arteria hepática izquierda anómala, se realiza la sección del ligamento gastrohepático y del triangular izquierdo para poder movilizar el hígado, y así tener un buen acceso a la aorta supraceliaca y a la unión gastroesofágica. En el caso de observarse una arteria hepática derecha rama de la AMS, la disección debe ser cuidadosa seccionando al final de la extracción esta rama, manteniendo intacto el tronco de la AMS. Esta arteria hepática se podrá anastomosar al origen de la arteria esplénica en el tronco

celíaco del donante para mantener una buena vascularización hepática. Seguidamente se secciona entre ligaduras el ligamento gastrocólico para observar el páncreas en su totalidad.

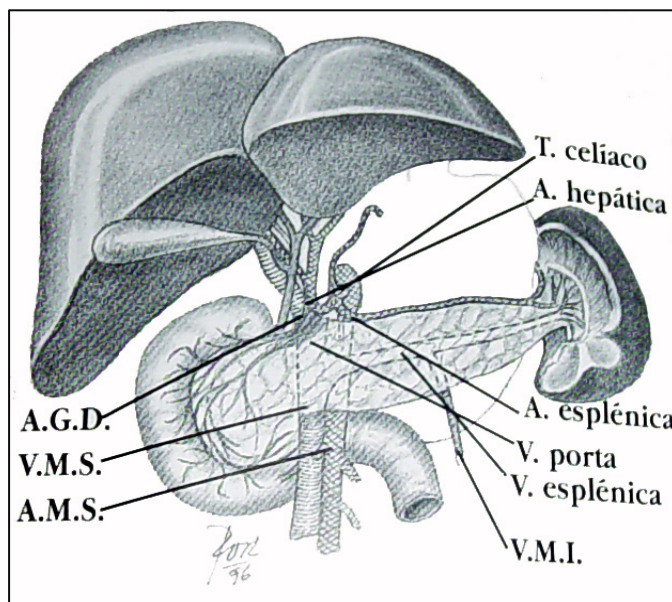


FIGURA 3. Relaciones anatómicas del duodeno-páncreas.

(V.M.S.: vena mesentérica superior, A.M.S.: arteria mesentérica superior, V.M.I.: vena mesentérica inferior, A.G.D.: arteria gastroduodenal.)

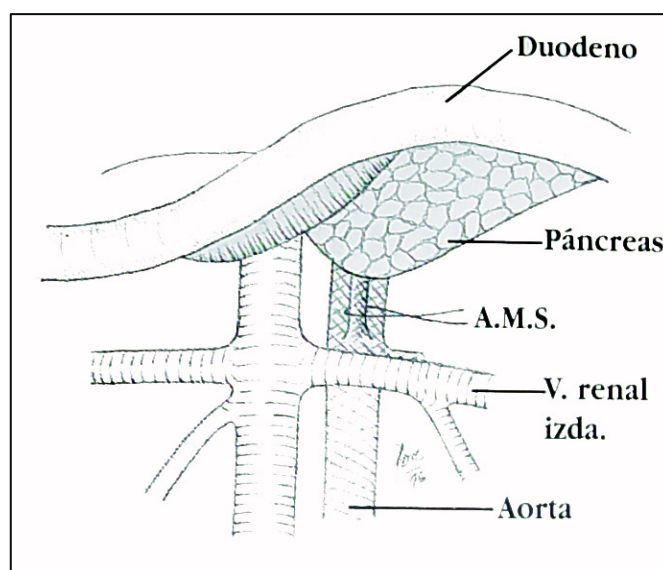


FIGURA 4. Disección de la A.M.S., por encima de la vena renal izquierda.

Se moviliza por completo el colon transverso para permitir el posterior aislamiento del páncreas del retroperitoneo. La ligadura y sección de los vasos gástricos cortos permite el desplazamiento del estómago (figura 5). Procediendo a la sección de los ligamentos colo-esplénico y espleno-diafragmático se inicia la movilización espleno-pancreática distal. Se realiza la sección de la arteria gástrica izquierda próxima al estómago, igual que en la extracción hepática.

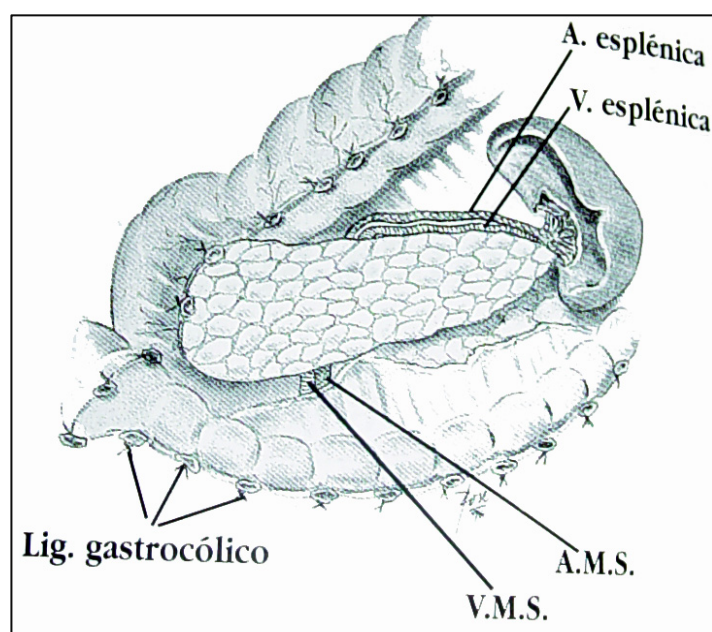


FIGURA 5. *Ligadura y sección del ligamento gastrocólico y de los vasos gástricos cortos. Exposición del páncreas.*

Para esterilizar el duodeno se aspira por la sonda nasogástrica avanzándola hasta la luz duodenal. A continuación se irriga con una solución de 300 cc de agua destilada, 1 gr de cefalotina y 50 mg de anfotericina B o 100 mg de fluconazol. Una vez hecho esto se retira la sonda nasogástrica, seccionando con una grapadora lineal la primera porción duodenal a 0,5 cm. del píloro.

El estómago se puede resear previa aplicación de otro grapado en el esófago distal; extrayéndose así del campo, lo que facilitará las maniobras posteriores. Se seccionan los



pilares diafrmáticos para poder aislar y rodear con ligadura o cinta vascular la aorta supraceliaca (figura 6).

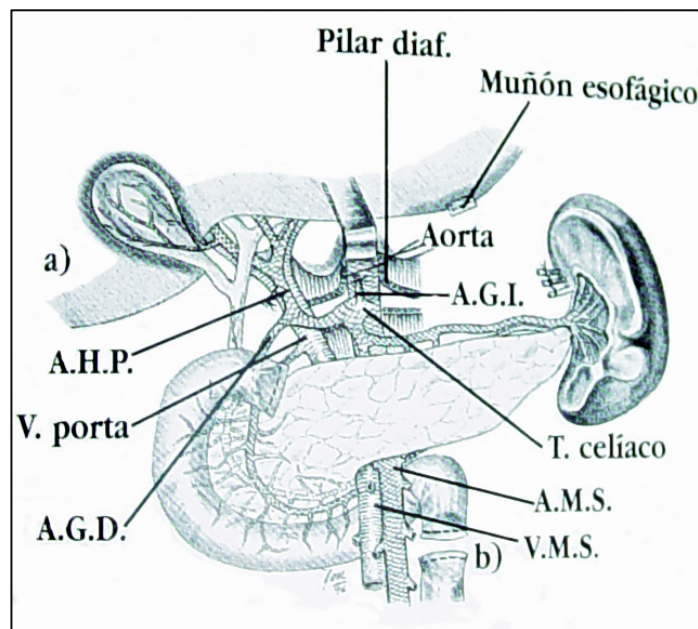


FIGURA 6. Disección de la aorta supraceliaca y sección yeyunal con grapadora.

(A.H.P.: Arteria hepática propia, A.G.I.: Arteria gástrica izquierda).

La disección del páncreas del retroperitoneo es fundamentalmente roma, separando el páncreas del riñón y de la suprarrenal izquierda y realizando la ligadura del tejido linfático vecino. Continuando la liberación se observa la vena mesentérica inferior (VMI) que desemboca en la vena mesentérica superior (VMS) o en la esplénica, ligándola y seccionándola a este nivel. Si se va a perfundir por vía portal a través de la VMI, se liberará ésta pasando una ligadura para canalizarla posteriormente.

La disección de la aorta supraceliaca se continúa en sentido caudal visualizando el tronco celiaco, la AMS y la arteria esplénica.

En el hilio hepático se identifica el colédoco, ligándolo a nivel suprapancreático y seccionando el extremo proximal para posteriormente realizar la colecistotomía y lavado con suero salino. La arteria gastroduodenal (AGD) se secciona entre ligaduras a 0,5 cm de la

arteria hepática, en el caso de extracción hepática simultánea. También se puede ligar esta arteria más adelante cuando ya se haya perfundido el páncreas. Se diseca la vena porta y la arteria hepática hasta el tronco celiaco, visualizando la arteria esplénica que se diseca y se rodea con una cinta vascular.

Efectuando una maniobra de Kocher se moviliza el duodeno y la cabeza del páncreas (figura 7). Se secciona el primer asa yeyunal con una grapadora lineal. En el momento de canular por vía portal se procede a la administración i.v. de heparina a dosis de 3 mg/kg. Se introducen las cánulas en los extremos distales de la aorta y de la cava (ligándolos en sentido caudal) para perfundir con la solución de preservación (solución de Celsior o de Belzer) por la aorta y drenando por la cava.

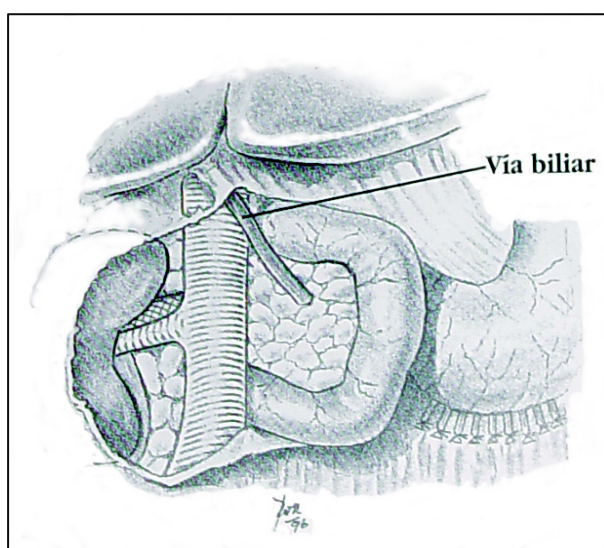


FIGURA 7. Movilización duodeno-pancreática (maniobra de Kocher).

La perfusión del territorio portal se puede hacer a través de la VMI, teniendo la precaución de no interrumpir el drenaje pancreático a través de la vena esplénica y de no lesionarla. También se puede canular directamente la porta a 1-2 cm por encima del margen superior del páncreas para perfundir el hígado, dejando el otro extremo sin ligar para drenar el líquido de perfusión y la sangre procedentes del páncreas y del tracto digestivo. La tercera

posibilidad es perfundir a través de la VMS o de una de sus ramas (en el mesenterio) a unos 3 cm por debajo de la tercera porción duodenal.

Se debe evitar la perfusión en exceso del páncreas. Para esto, cuando han pasado 1000 - 1200 cc de solución a través de la aorta, se colocan unos *clamps* tipo *bulldog* en el origen de la arteria esplénica y de la AMS, pudiéndose ligar la AGD en su origen si no se ha hecho previamente.

Una vez realizado el clampaje aórtico, la extracción hepática se realiza antes que la pancreática seccionando sucesivamente la porta, la cava (por encima de las venas renales) y la arteria esplénica si el tronco celiaco permanece con el hígado. En este caso la AMS se secciona en su origen aórtico, extremo que en el banco se anastomosará con la arteria ilíaca externa del injerto arterial en Y. Finalmente, se interrumpe la vascularización intestinal que discurre a través del mesenterio, mediante ligaduras o grapados para proceder a la extracción del injerto compuesto por el duodeno-páncreas y el bazo (figura 8). La luz del yeyuno proximal se lava con solución de cefalotina y anfotericina, seccionando posteriormente el yeyuno-duodeno redundante.

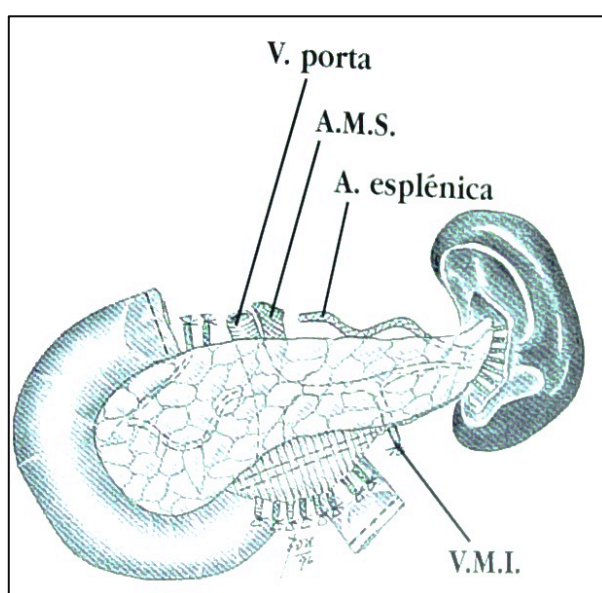


FIGURA 8. Injerto duodeno-pancreático sin tronco celiaco  
(utilización del mismo por el injerto hepático).

### ***B) Extracción Rápida***

Se utiliza en donantes inestables con riesgo de parada cardíaca para evitar la pérdida de órganos útiles. Para ello se realiza una perfusión rápida y se extraen todos los órganos, bien separándolos uno a uno en el cadáver, o bien “*ex vivo*”, en banco, después de una extracción en bloque.

- I.* La extracción rápida en bloque (duodeno-páncreas e hígado) sigue los pasos preliminares de forma similar a la técnica estándar. Se inicia con la exploración de anomalías vasculares, posterior movilización del colon derecho e íleon terminal, disección y/o ligadura de los vasos (AMS, VMI, arterias ilíacas o aorta distal, vena cava y aorta supracelíaca). A continuación se realiza la disección y sección del colédoco supraduodenal, con ligadura del extremo distal, continuando con una colecistotomía y lavado con suero fisiológico. La ligadura y sección de los vasos gástricos izquierdos se lleva a cabo en este momento o después de perfundir. Acto seguido, se canulan sucesivamente, una arteria ilíaca común o bien la aorta distal, cava infrarrenal, VMI o VMS, según calibre o preferencias de cada cirujano, realizándose la heparinización sistémica e iniciando, a continuación, la perfusión con la solución de preservación.

Los vasos pilóricos y gástricos cortos y el ligamento gastro-cólico son seccionados entre ligaduras. La sonda nasogástrica se desliza hasta el duodeno, lavándose la luz de éste mediante una solución de agua destilada con cefalotina y anfotericina o fluconazol. Después se retira esta sonda y se grapa el duodeno justo por debajo del píloro, rechazando el estómago hacia arriba y a la izquierda. De esta manera se inicia la extracción del injerto duodeno-pancreático mediante una maniobra de Kocher, seguida de la movilización espleno-pancreática posterior, lo que se consigue con la

sección de los ligamentos espleno-diafragmático y colo-esplénico y aislamiento del riñón y de la glándula suprarrenal izquierda.

El diafragma se secciona en sus vertientes anterior y posterior al hígado hasta llegar a los cuerpos vertebrales. Asimismo, se disea y secciona la cava por encima de las venas renales y se disea la aorta por la vía lateral izquierda, seccionando para ello el tejido nervioso esplácnico entre la AMS y el borde lateral izquierdo aórtico proximal al tronco celiaco. Se confecciona así un “*patch*” aórtico, de forma oval, mediante la sección por encima del tronco celiaco y por debajo de la AMS, respetando el origen de las arterias renales. Las últimas maniobras consisten en la sección del mesocolon, grapado de la primera asa yeyunal, ligadura de los vasos mesentéricos superiores, en situación infrapancreática, y sección del tejido retroperitoneal, extrayendo así el bloque duodeno-páncreas-hígado.

2. Con posterioridad, Nakazato et al. <sup>(106)</sup> describieron una modalidad técnica de extracción multivisceral en bloque o evisceración total (hígado, páncreas y riñones), de más fácil y rápida ejecución en el cadáver, aunque precisando mayor trabajo en banco para la preparación de dichos injertos. En cuanto al funcionamiento de estos injertos así extraídos no ha habido diferencias con respecto a otras técnicas de extracción. Esquemáticamente, en esta técnica se procede al aislamiento de la VMS en la raíz del mesenterio, aorta abdominal distal y supraceliaca y vena cava abdominal distal. La esterilización del duodeno y la colecistotomía y lavado se realizan como previamente se ha descrito. Posteriormente se realiza la heparinización sistémica, canulación de la VMS, aorta y cava, continuando con el clampaje de la aorta supraceliaca y comenzando la perfusión con la solución de preservación. Una vez avanzada la perfusión se moviliza el colon, riñón y uréter derecho e izquierdo, esófago distal, bazo, hígado y tejido retroperitoneal posterior a la aorta y cava abdominales. Si

se extrae también el intestino se secciona éste próximo a la unión íleo-cecal. De no ser así el yeyuno se secciona a pocos centímetros del ángulo de Treitz. La extracción concluye con la sección de la aorta y cava abdominales distales por debajo de las ligaduras que sujetan las cánulas, obteniendo así la pieza en bloque, la cual se introduce en la solución de preservación. Así se reduce el tiempo de extracción aumentando el posterior trabajo en banco, aunque con esta técnica se identifican con mayor facilidad las posibles anomalías vasculares, pudiendo prevenir sus lesiones.

#### **3.4.1.3.3. Preparación del injerto en banco**

Se coloca el injerto en una batea sumergido en solución de Wisconsin o Celsior que se mantiene a 4° C mediante bolsas de suero helado. Posteriormente se realiza la esplenectomía de forma cuidadosa para no lesionar la cola del páncreas. Se continúa con la disección de los vasos entre el duodeno distal, el mesenterio posterior y la cabeza del páncreas, hasta llegar a una distancia aproximada a la papila de 3 cm, resecando el duodeno redundante. Los extremos duodenales se cierran en 3 planos: el más interno con grapado, un segundo con sutura continua de polipropileno 4/0 y un tercero con puntos entrecortados también de polipropileno 4/0.

Se libera la vena porta para anastomosarla directamente en el receptor, sin utilizar injerto venoso que se podría acodar y dificultar así el drenaje venoso, favoreciendo de esta forma la trombosis. La reconstrucción arterial se realiza mediante un injerto en “Y” invertida de arteria iliaca común y sus ramas, interna y externa, que se anastomosan, respectivamente, con la arteria esplénica y con la AMS (figura 9). En el caso de que el páncreas se extraiga con el tronco celiaco se puede utilizar un parche de éste con la AMS que se anastomosaría directamente a la arteria iliaca común del receptor. Existen otras opciones (b y c) de reconstrucción arterial que, aunque no utilizadas por nosotros, se muestran también en la figura 10.

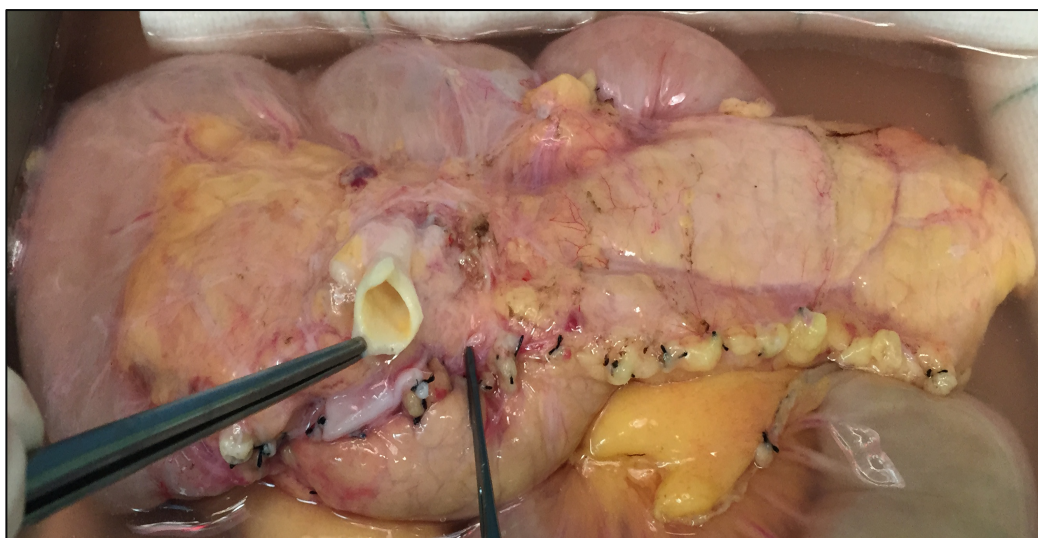


FIGURA 9. Preparación del injerto en banco.

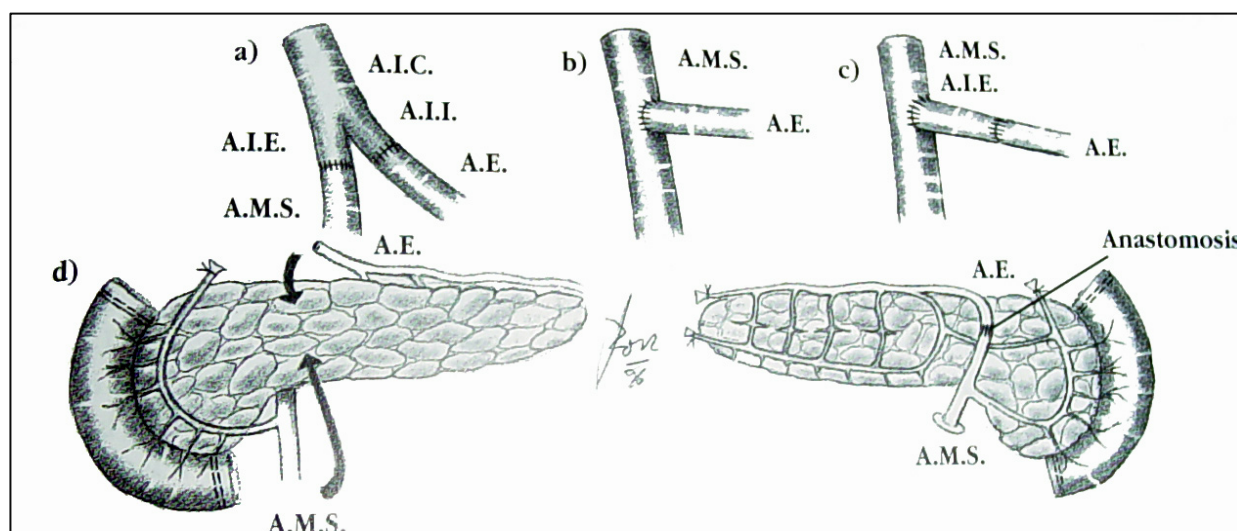


FIGURA 10. Técnicas de reconstrucción arterial en banco.

a) Injerto en "Y" invertida, b) Anastomosis espleno-mesentérica termino-lateral, c) Interposición espleno-mesentérica de un injerto de A.I.E., d) Anastomosis espleno-mesentérica directa término-terminal (técnica de Fernández-Cruz).

### **3.4.2. MANEJO DE LOS RECEPTORES**

#### **3.4.2.1. Selección de los receptores y protocolo de estudio preoperatorio**

Se comenzó el estudio con aquellos candidatos con diabetes mellitus e insuficiencia renal en fase terminal (diálisis) o preterminal (aclaramiento de creatinina  $< 40$  ml/min) que precisaban de un doble trasplante pancreático y renal. La selección de los candidatos es realizada por los facultativos del servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales en colaboración estrecha con los del servicio de Nefrología. Otros servicios del hospital, fundamentalmente los Servicios de Urología, Cardiología, Inmunología, Radiología, Cirugía Vascular y Endocrinología, serán consultados dependiendo de las características individuales de cada paciente. Una vez evaluado y aceptado el paciente por el equipo de trasplante pancreático y en el caso de trasplante simultáneo páncreas-riñón por los servicios de Nefrología y Urología, inmediatamente será evaluado por el Servicio de Anestesia y Reanimación e incluido finalmente en lista de espera con la colaboración de la coordinación de trasplante del hospital.

El estudio preoperatorio de cada candidato se hará según el protocolo del “Hospital 12 de Octubre” (tabla 11).

#### **3.4.2.2. Características preoperatorias de los receptores**

##### **3.4.2.2.1. Edad, sexo, peso y talla de los receptores**

Se recogieron en todos los receptores la edad en años en el momento del trasplante, el sexo, el peso en kilogramos y la talla en metros, utilizándose como variable el índice de masa corporal (IMC).



TABLA 11. *Protocolo de evaluación preoperatoria del Hospital 12 de Octubre*

1. *Historia clínica.*
2. *Exploración física general:* (valoración del estado nutricional).
3. *Exploración oftalmológica.*
4. *Exploración neurológica.*
5. *Exploración cardiológica.* ECG, prueba de esfuerzo y coronariografía en caso de sospecha de cardiopatía isquémica.
6. *Exploración vascular periférica.*
7. *Exploración urológica.*
8. *Exploración digestiva.* Valoración de la neuropatía vegetativa y endoscopia alta.
9. *Ecografía abdominal* para descartar patología litiásica biliar.
10. *Angio-TAC aorto-iliaco con reconstrucción coronal.* Esta prueba suple a la arteriografía y sirve para detectar posibles placas de ateroma en las arterias ilíacas que podrían impedir la realización del trasplante.
11. *Exploración dental.* Ortopantomografía.
12. *Otras exploraciones:* Mamografía en mujeres > 35 años, etc.
13. *Evaluación psiquiátrica:* si presenta síntomas.
14. *Pruebas de laboratorio:*
  - Valoración de la diabetes: Anticuerpos anti-insulina y anti-islotas, glucemia basal y niveles de péptido C y hemoglobina glicosilada.
  - Análisis sistemático de sangre y estudio de coagulación.
  - Electrolitos, creatinina, amilasa, lipasa, lípidos, proteinograma y gasometría arterial.
  - Análisis de orina (recolección de 24 horas): cultivo, amilasuria, aclaramiento de creatinina y proteinuria.
15. *Hemocultivos.*
16. *Serología:* hepatitis B y C, VIH, VEB, VHS, VVZ, CMV y sífilis.
17. *Estudios de histocompatibilidad:* Grupo ABO, Rh, tipaje HLA, anticuerpos citotóxicos anti-HLA y crossmatch.
18. *Valoración del riesgo anestésico.*

#### 3.4.2.2.2. Presencia de hipertensión arterial y necesidades de insulina pretrasplante

La existencia de hipertensión arterial, el número de fármacos necesarios para su control y las unidades de insulina precisas para el control glucémico fueron reflejadas en la recogida de datos.

#### 3.4.2.2.3. Indicación de trasplante pancreático

Los pacientes estudiados que cumplieron el protocolo de trasplante pancreático y que se valoró técnicamente posible en el estudio preoperatorio (fundamentalmente por la

accesibilidad de los ejes vasculares), se indicaron como posibles receptores, incluyéndose en lista de espera. La principal indicación fue de trasplante pancreático-renal simultáneo, además de los retrasplantes y trasplante pancreático después de un trasplante renal previo funcionante. En este estudio, como ya se ha referido, solo se han considerado los trasplantes de páncreas-riñón simultáneo.

#### **3.4.2.2.4. Diálisis y transfusiones pretrasplante**

Se reflejó si el paciente había recibido diálisis previa al trasplante, la duración de la misma en meses y si fue diálisis peritoneal o hemodiálisis. Además se recogió si había precisado o no transfusiones previas.

#### **3.4.2.2.5. Complicaciones de la diabetes pretrasplante**

Se expresaron si se habían presentado o no las siguientes complicaciones previas al trasplante: neuropatía, nefropatía, vasculopatía, oftalmopatía (retinopatía), gastropatía y dermatopatía.

#### **3.4.2.2.6. Compatibilidad del grupo sanguíneo y HLA entre el donante y el receptor**

El grupo sanguíneo del donante y del receptor fue recogido, siendo compatible en todos los casos, teniéndose en cuenta además el número de incompatibilidades en el HLA.

#### **3.4.2.2.7. Serología viral**

Se analizaron en todos los receptores la presencia de infección por los virus de hepatitis B y C, así como la positividad para CMV y la relación de esta serología con la del donante. Además se determinó la serología VIH, VEB, VHS, VVZ y sífilis (VDRL).

#### **3.4.2.2.8. Laboratorio**

A todos los receptores se les extrajo un estudio analítico previo al trasplante (horas antes) que incluyó: hematología, bioquímica, gasometría y análisis de los factores de la coagulación. Estos parámetros analíticos fueron de vital importancia para el manejo anestésico peri e intraoperatorio.

### **3.4.2.3. Manejo del tiempo perioperatorio**

#### **3.4.2.3.1. Manejo perioperatorio del receptor**

Horas antes del trasplante, los receptores fueron recibidos en la unidad de diálisis de nuestro hospital, tras ser avisados a su domicilio por la coordinación de trasplantes. Se sometieron a sesiones de hemodiálisis en el caso de ser preciso, extrayéndose las analíticas correspondientes con determinaciones de hemograma, estudio de coagulación, bioquímica con iones, perfil hepático, gasometría y serologías. Desde el momento del ingreso se mantuvieron en dieta absoluta, canalizando una vía periférica e instaurando sueroterapia si era precisa. Se efectuó el rasurado e higiene preoperatoria de los pacientes, se cruzó la sangre para su posterior disponibilidad y se realizó la prueba cruzada entre el donante y el receptor. También se realizaron cultivos de sangre, orina. Además se pautó la premedicación con la administración de corticoides y de timoglobulina, previa prueba cutánea, y en caso de ser ésta positiva se administró otro anticuerpo monoclonal (basiliximab).

#### **3.4.2.3.2. Anestesia**

En la valoración anestésica de estos pacientes es fundamental tener en cuenta las posibles alteraciones debidas a las complicaciones de la diabetes y de la insuficiencia renal en fase terminal, con las posibles anomalías del equilibrio hidroelectrolítico, de los parámetros hematológicos y de la coagulación.

Durante la inducción anestésica se administra la profilaxis antibiótica consistente en vancomicina y ceftazidima. La monitorización de los enfermos incluye las determinaciones de tensión arterial, presión venosa central, saturación arterial de O<sub>2</sub>, temperatura central, presión en vías aéreas, CO<sub>2</sub> exhalado y registro electrocardiográfico continuo. Además se procede a la colocación de una sonda nasogástrica y vesical.

Hay que tener en cuenta la situación de anuria de la mayor parte de estos pacientes, debido a la situación de insuficiencia renal y a la hiperglucemia por la diabetes. Durante las

diferentes fases del trasplante se deben realizar determinaciones periódicas de la glucemia, procediendo a la infusión de insulina y en muchas ocasiones retirándola tras la reperfusión del injerto por el buen funcionamiento del mismo. En cuanto a la situación hemodinámica, en los casos de trasplante renal simultáneo, la diuresis se puede restablecer tras la reperfusión renal.

#### **3.4.2.3.3. Necesidades transfusionales durante la intervención quirúrgica**

Los requerimientos transfusionales durante la intervención se registraron si fueron precisos o no, y en caso de serlo la cantidad de concentrados de hematíes (1 unidad = 400 cc), plasma (1 unidad = 200 cc) o número de pool de plaquetas.

#### **3.4.2.3.4. Técnica quirúrgica en el receptor**

- ***Laparotomía y disección vascular***

Se realiza una laparotomía media infraumbilical con prolongación supraumbilical de 4-5 cm. Una alternativa a la prolongación supraumbilical es la incisión paraumbilical derecha de Bacon. A continuación se realiza la disección del ciego y del ileon terminal que se desplazan en sentido craneal junto con todo el intestino, manteniéndolo con valvas maleables que se fijan al laparostato. Se debe localizar y referenciar el uréter derecho para evitar lesionarlo. Se disecan los vasos ilíacos comunes, fundamentalmente la arteria ilíaca común y origen de sus ramas para la posterior anastomosis, y la vena cava abdominal distal (7-8 cm) junto al origen de la vena iliaca común derecha, eligiendo para la posterior anastomosis venosa preferentemente la vertiente distal derecha de la vena cava (figura 12).

En el caso de practicar la anastomosis con la vena ilíaca común (primera época del trasplante), se seccionan entre ligaduras la vena ilíaca interna y otras ramas que desembocan en la vena ilíaca común y externa, de manera que la vena iliaca común queda libre y así facilita la anastomosis.

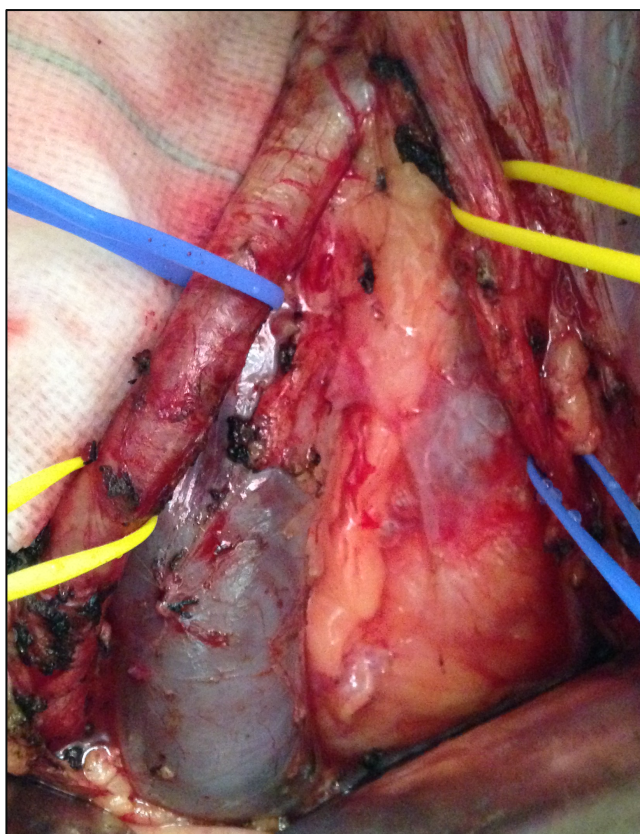


FIGURA 12. Disección retroperitoneal y de vena cava inferior distal.

Para la movilización de la vejiga se realiza la sección entre ligaduras de los ligamentos peritoneales y del umbilical medio (uraco obliterado). También se diseca la cara vesical anterior para facilitar la posterior anastomosis duodeno-vesical (cara posterior de la vejiga) y uretero-vesical en el caso de un trasplante renal simultáneo.

- ***Implantación del injerto***

Previo oclusión vascular se realizan las anastomosis venosa y arterial. La venosa se comienza con 4 puntos entrecortados de polipropileno (habitualmente 6-7/0) colocados en los correspondientes cuadrantes que unirán la vena porta del injerto con el extremo distal de la cava, o bien con la vena ilíaca común, en su vertiente derecha, en posición término-lateral. A continuación se inicia la sutura continua en la cara posterior, rechazándose el injerto hacia la

derecha del enfermo, se anuda con el hilo distal y con la aguja de éste se realiza la sutura continua de la cara anterior. Otra modalidad técnica de realizar esta anastomosis consiste en efectuar la sutura posterior continua y la anterior con puntos entrecortados para prevenir la estenosis anastomótica.

La anastomosis arterial se efectúa a continuación, suturando en posición término-lateral la arteria ilíaca común del donante (interposición de injerto arterial en “Y” invertida anastomosado a la AMS y a la arteria esplénica del injerto pancreático) a la arteria ilíaca común del receptor, con la misma técnica y el mismo material de sutura que en el caso de la anastomosis venosa. Antes de comenzar la anastomosis se escinde una elipse de arteria ilíaca común de unos 2 mm de eje menor, realizando a continuación la sutura continua en primer lugar de la cara posterior y después de la anterior. De la misma manera que en la anastomosis venosa se puede realizar la cara posterior con sutura continua y la anterior con puntos entrecortados (figura 13).

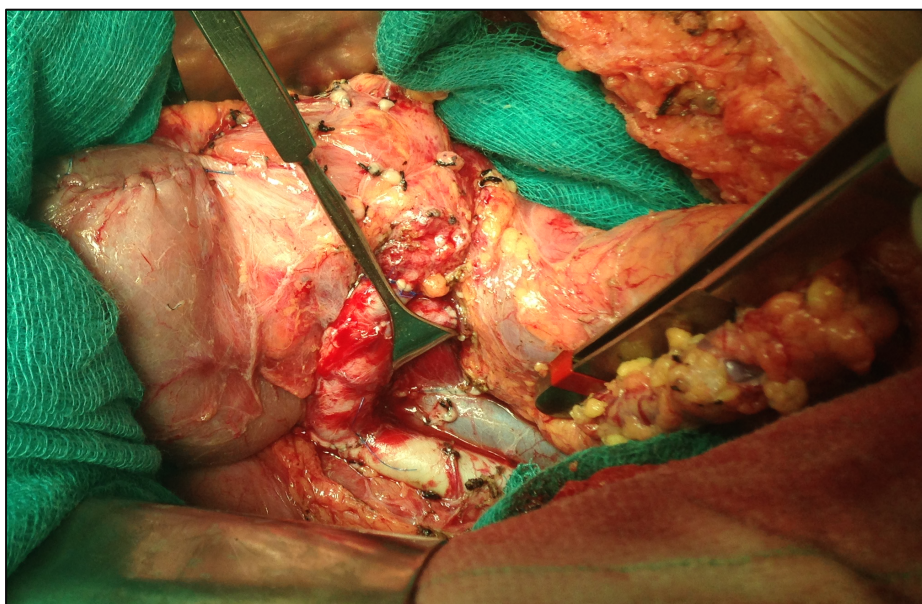


FIGURA 13. *Anastomosis porto-cava y arterial.*

Al finalizar la anastomosis arterial se administra manitol al 25%, por vía i.v., a dosis de 1,3 cc/kg de peso, a pasar en 10 minutos. Seguidamente se retiran los clamps venosos y después los arteriales (el de la arteria ilíaca interna y externa primero y el de la común después). Se procede a realizar la hemostasia de las anastomosis vasculares y del parénquima pancreático mediante puntos entrecortados de polipropileno de calibre 3-5/0.

Otra posibilidad de realizar la derivación de la secreción endocrina del páncreas es hacia el sistema venoso portal (vena esplénica o vena mesentérica o sus ramas del receptor), técnica que no hemos realizado en ningún caso.

- ***Derivación de la secreción exocrina***

Se han descrito muchas técnicas para derivar la secreción exocrina: duodenostomía del injerto, drenaje intraperitoneal abierto del conducto de Wirsung, ligadura o inyección del conducto, drenaje gástrico, ureteral, entérico y vesical. En nuestro equipo se realizan la derivación vesical o entérica dependiendo de la anatomía del enfermo o preferencias del cirujano, aunque en la actualidad casi siempre se realiza la derivación entérica. En primer lugar se toma una muestra del contenido de la luz duodenal para cultivo de aerobios, anaerobios y de hongos.

***A) Derivación vesical.***

En el caso de la derivación vesical la sutura se puede practicar de forma manual o instrumental:

-*Sutura manual*: se realiza una incisión horizontal de aproximadamente 2 cm en la región postero-superior derecha de la vejiga, para la posterior anastomosis con el duodeno en posición latero-lateral. El plano interno se realiza con material reabsorbible de larga duración de calibre 4/0 con sutura continua, y el externo (seromuscular) con puntos entrecortados de polipropileno 4/0.

*-Sutura instrumental:* es nuestra técnica de elección. Se efectúa con una grapadora circular, habitualmente de calibre 25 mm. Antes, se realiza una incisión vertical de unos 4 cm en la cara anterior de la vejiga y otra horizontal de 1 cm, en la cara postero-superior para la introducción de la grapadora circular. Así, se realiza el grapado bajo visión directa, completando la duodeno-cistostomía mediante una sutura interna, hemostática, de material monofilamento reabsorbible (figura 14).

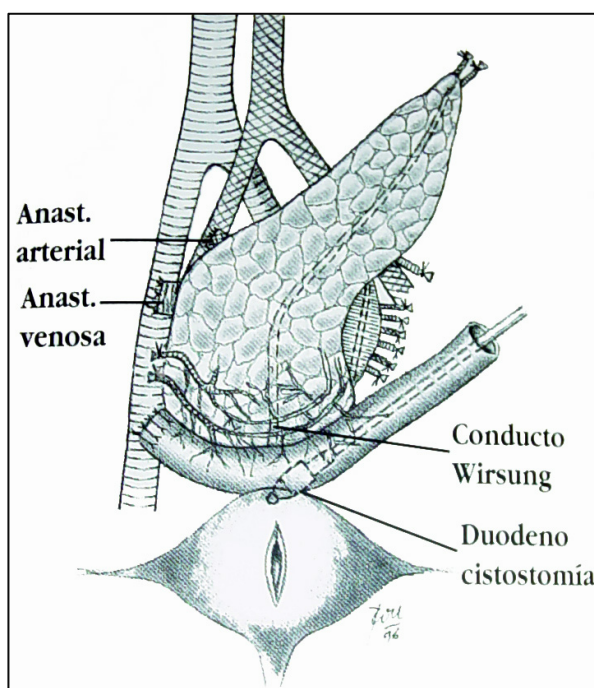


FIGURA 14. Anastomosis del injerto pancreático-duodenal con el receptor.  
Duodeno-cistostomía L-L con grapadora circular y control a través  
de una cistostomía anterior.

A continuación se realiza un tercer plano de puntos entrecortados de polipropileno, 4/0, duodeno-vesical sero-muscular. Posteriormente se cierra el duodeno distal de la misma forma que el proximal en 3 planos. Primero con una grapadora transversal, seguido de una sutura continua de polipropileno 4/0 y posteriormente una nueva capa de puntos entrecortados de polipropileno 4/0.



La última sutura en realizarse es el cierre de la cara anterior de la vejiga, que se practica en 3 planos (mucoso-submucoso, muscular y peritoneal) con poligliconato 4/0.

### ***B) Derivación Intestinal***

Alternativamente, la derivación intestinal se realiza a un asa yeyunal en posición latero-lateral cuando la cabeza del páncreas está en posición cefálica o a un asa ileal cuando la cabeza esta en posición caudal, o bien en disposición en una “Y” de Roux (excluida a 45-50 cm de la anastomosis íleo-ileal término-lateral) (figuras 15 y 16).

Una vez terminada la derivación de la secreción exocrina se procede a revisar la cavidad abdominal. Se comprueba una vez más la hemostasia, se instalan los drenes y se procede al cierre de la laparotomía.

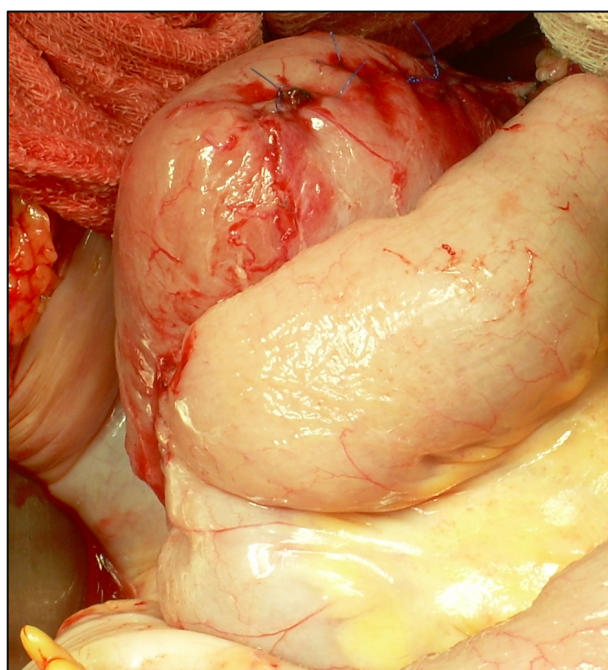


FIGURA 15. *Anastomosis duodeno-yeyunal en “Y” de Roux.*

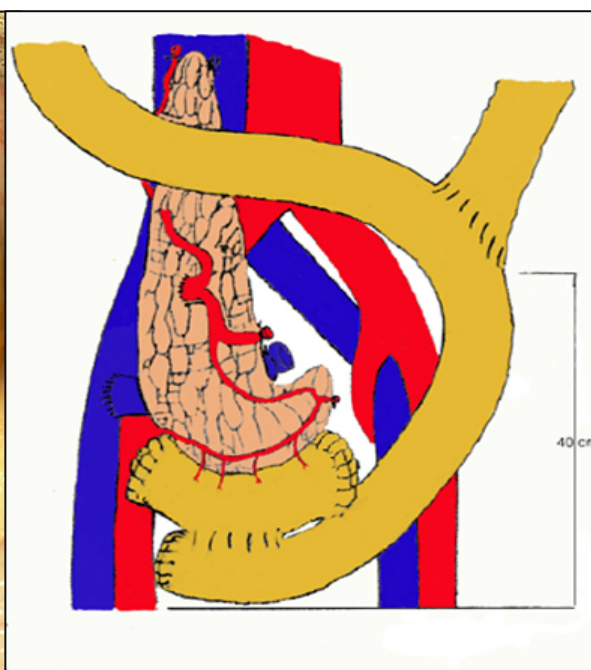


FIGURA 16. *Representación esquemática de la anastomosis duodeno-yeyunal en “Y” de Roux.*

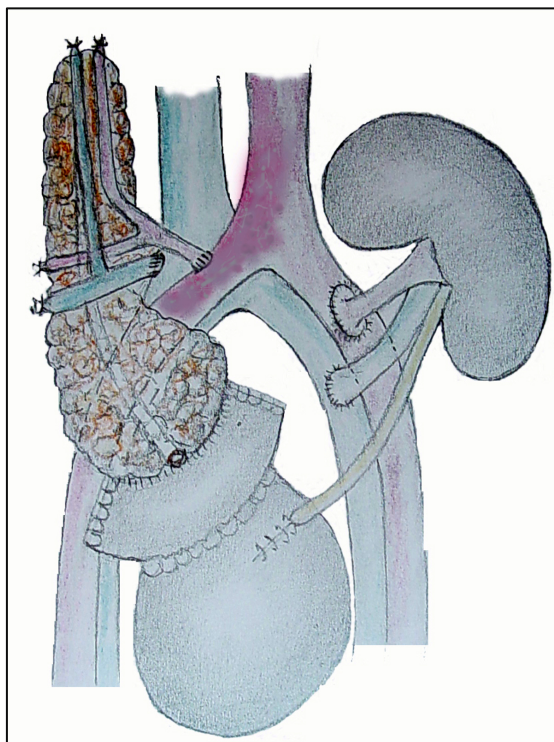
En el trasplante pancreático y renal simultáneo, a continuación se implanta el riñón por vía extraperitoneal en la fosa ilíaca izquierda (figura 17).

### **3.4.2.3.5. Duración de la intervención**

Se anotaron los tiempos de isquemia fría y caliente para el páncreas, así como los tiempos de isquemia fría del riñón:

- Tiempo de isquemia fría: desde el clampaje de la aorta en el donante e inicio de la perfusión hasta que se inician las anastomosis en el receptor.
- Tiempo de isquemia caliente: desde que se termina el tiempo de isquemia fría hasta que se finalizan las anastomosis vasculares y se inicia la reperusión del injerto.
- Tiempo de isquemia total: la suma de los dos anteriores.

Dichos tiempos se reflejaron en minutos.



**FIGURA 17.** *Anastomosis del injerto pancreático-duodenal con el receptor. Anastomosis venosa (vena porta-vena cava, T-L). Anastomosis arterial (iliaca común-iliaca común, T-L). Duodeno-cistostomía L-L. Implante del injerto renal en fosa ilíaca izquierda.*

### 3.4.2.3.6. Profilaxis antibiótica peri y posoperatoria

Se realizó la profilaxis antibiótica, antifúngica, anti-pneumocistis *carinii* y antiviral, registrando los fármacos administrados para tal fin en el periodo peri y posoperatorio. Estos fármacos se administraron según el protocolo de profilaxis infecciosa del Hospital 12 de Octubre:

1. Bacteriana:

- Ceftazidima 1 gr/cada 8 horas (i.v.) + Teicoplanina 400 mg (i.v.) cada 12 horas desde la inducción anestésica hasta 4 días después de la cirugía. En caso de alergia a betalactámicos: Teicoplanina 400 mg/cada 12 horas + Aztreonam 2g/8h (i.v.)

2. Fúngica:

- Micafungina 100 mg (i.v.) al día durante los primeros diez días tras el trasplante. Esta profilaxis se prolongará o se instaurará de nuevo durante dos semanas como mínimo en el caso de pacientes con los siguientes factores de riesgo:
  - a) Evidencia de enfermedad arterial periférica antes del trasplante
  - b) Necesidad de reintervención quirúrgica
  - c) Rechazo agudo que requiere de “bolos” de esteroides

3. CMV:

- Donante(+)/Receptor(-): Ganciclovir (i.v) 5 mg/kg/12 horas ó Valganciclovir (v.o) 900 mg/12 horas ajustado a la función renal ajustado a la función renal desde el día 14 hasta el día 28. Posteriormente Valganciclovir 900 mg/día ajustado a la función renal durante 3 meses. (Tabla 12)
- Receptor(+): todos los pacientes seropositivos serán tratados profilácticamente con Valganciclovir 900 mg/día ajustado a la función renal durante 3 meses.

- Donante(-)/Receptor(-): transfundir hemoderivados con filtro leucocitario. Ante la más mínima duda actuar como en la situación Donante+/Receptor-.

#### 4. *Pneumocystis Carinii*:

- Trimetoprin-sulfametoxazol 800/160: 1 comprimido L-X-V, durante 6 meses. En caso de alergia se utiliza Pentamidina: 1 vial i.v. de 300 mgr cada 4 semanas durante 3-6 meses.

TABLA 12. *Dosis de Ganciclovir y de Valganciclovir en profilaxis de enfermedad por CMV*

ClCr (ml/min)	Ganciclovir (iv)	Valganciclovir (vo)
> 70	5 mg / Kg / día	900 mg / día
60 – 69	2,5 mg / Kg / día	900 mg / día
50 – 59	2,5 mg / Kg / día	450 mg / día
40 – 49	1,25 mg / Kg / día	450 mg / día
25 – 39	1, 25 mg / Kg / día	450 mg / 48 horas
10 – 24	0,625 mg / Kg / día	450 mg/2 veces a la semana
< 10	0,625 mg /Kg / 3 veces a la semana tras hemodiálisis	

#### 3.4.2.3.7. Anticoagulación peri y posoperatoria

La administración de anticoagulación y/o antiagregación plaquetaria fue reflejada en relación a heparina i.v., heparina subcutánea, dextrano de bajo peso molecular, ácido acetil salicílico o clopidogrel. Se registró la dosis administrada y los días de tratamiento.

#### 3.4.2.4. Manejo del periodo posoperatorio

##### 3.4.2.4.1. Supervivencia del paciente

La supervivencia del paciente se registró en meses, contando desde el momento del trasplante hasta la última revisión, finalizando el seguimiento en caso de éxitus del paciente.

#### **3.4.2.4.2. Supervivencia del injerto**

Este dato también se reflejó en meses, contando desde el momento del trasplante hasta la última revisión, o hasta el momento en que el injerto dejó de funcionar en los casos de pérdida del mismo, o hasta el fallecimiento del enfermo.

#### **3.4.2.4.3. Mortalidad**

En esta variable se registraron los casos de éxitus, sus causas y el tiempo transcurrido desde el trasplante hasta este evento.

#### **3.4.2.4.4. Estancia hospitalaria**

Se reflejó en días desde el ingreso para la realización del trasplante hasta el alta hospitalaria.

#### **3.4.2.4.5. Tratamiento médico. Inmunosupresión**

A todos los pacientes se les administra rutinariamente sueroterapia, analgésicos, inhibidores de la bomba de protones, antibióticos profilácticos e inmunosupresores. La nutrición parenteral se instaura a las 24 horas de la cirugía y en cuanto desaparece el íleo paralítico se inicia la alimentación oral. Se registraron los fármacos inmunosupresores utilizados en la terapia de inducción (anticuerpos monoclonales) y de mantenimiento (inhibidores de la calcineurina: tacrolimus o ciclosporina), esteroides y antimetabolitos (azatioprina o micofenolato mofetilo). Se siguió el protocolo de inmunosupresión del Hospital 12 de Octubre:

*Pre-trasplante:*

##### **1. Esteroides (6-Metilprednisolona):**

- Antes de bajar a quirófano: 250 mgr i.v.
- Al desclampar: 250 mgr i.v.

2. Terapia de inducción (anticuerpos):

a). Timoglobulina: 1,5 mgr/Kg/día. Viales de 25 mgr. Se diluye en 500 cc de suero salino al 0,9% y se administra en 8-12 horas a través de una vía central una vez al día. Las primeras dosis se pueden premedicar con 1 g de paracetamol y 1 ampolla de dexclorfeniramina. Se debe realizar la prueba cutánea antes de su administración; si es positiva no se podrá administrar (\*). Su infusión se iniciará en planta antes de bajar a quirófano. Posteriormente se mantendrá durante 7 días con seguimiento estrecho de la serie hematológica y ajuste según cifras de leucocitos, plaquetas y hematíes.

b). Basiliximab: En caso de prueba cutánea positiva no se administra Timoglobulina y se sustituirá por Basiliximab: 1 vial de 20 mgr antes de bajar a quirófano y otros 20 mgr el 4º día postrasplante.

3. Terapia de mantenimiento:

- *Inhibidores de la calcineurina:*

a). Tacrolimus: 0,2 mgr/kg/día (repartidos en dos dosis cada 12 horas). La primera dosis se dará completa por vía oral antes de bajar a quirófano.

b). CyA: Utilizada en los primeros casos, actualmente como segunda elección.

- *Antimetabolitos:*

a). Azatioprina: 1,5-2 mgr/kg/día. La primera dosis se dará en planta antes de bajar a quirófano.

b). Micofenolato mofetilo: 500 mgr/12h por vía oral, que sustituye a la azatioprina a partir del 2-3er mes del TPRS.

(\*) Prueba cutánea: De la preparación de Timoglobulina (25mg/5ml) se extrae 0,1 cc que se mezcla en una jeringa de insulina (1 cc) con 0,9 cc de suero salino. De esta mezcla se obtienen 0,1 cc que se administrarán intradérmicos en la cara anterior del antebrazo. Si a los

15 minutos de la administración aparece urticaria o eritema superior a 1 cm, se considera que la prueba cutánea es positiva.

*Postrasplante:*

1. Esteroides:

- 1º día: 125 mgr i.v./24 horas.
- 2º día: 100 mgr i.v./24 horas.
- 3º día-30 días: 0,5 mgr/kg/día.

En la actualidad, la dosis de corticoides es de 20 mg/día, entre los días 10-15. A partir del primer mes, se comenzará con una reducción progresiva para alcanzar al final del primer año una dosis no superior a 5-10 mgr/día.

2. Inhibidores de la calcineurina:

- a). Tacrolimus: 0,2 mgr/Kg/día (repartidos en dos dosis cada 12 horas). Mientras el paciente no pueda tolerar por vía oral se mantendrá en perfusión continua i.v. La dosis será un quinto de la oral diluída en 250 cc de suero salino al 0,9% administrada en bomba de perfusión continua durante las 24 horas. Se mantendrán niveles entre 10-15 ngr/ml.
- b). CyA: 10 mgr/Kg/día (repartidos en dos dosis cada 12 horas). Se mantendrán niveles entre 300-400 ngr/ml. En la actualidad no se utiliza, siendo el tacrolimus el inmunosupresor de elección.

3. Azatioprina: 1,5 mg/Kg/día. Hasta que inicia la tolerancia oral se administra a la misma dosis diluída en 100 cc de suero salino 0,9% por vía intravenosa. El tratamiento con azatioprina se mantiene durante los dos primeros meses postrasplante en el caso de que no exista ninguna complicación quirúrgica (fístula urinaria o pancreática, dehiscencia de herida quirúrgica). En caso de que exista se mantendrá de forma indefinida.

4. Micofenolato mofetilo: Si no ha existido complicación quirúrgica relevante se empezará a administrar a partir del 2<sup>do</sup>/3<sup>er</sup> mes postrasplante a la dosis de 500 mg/12 horas v.o. En caso de diarrea se puede probar con la administración de micofenolato sódico con cubierta entérica a la dosis de 180 mg cada 12 horas v.o.

#### **3.4.2.4.6. Laboratorio y otras pruebas complementarias**

Durante el periodo posoperatorio se realizan analíticas periódicas de control incluyendo un análisis bioquímico y una hematología básica, además de determinaciones urinarias de función renal y en el caso de derivación vesical, la medición de la cifra de amilasa en orina. Se prestó especial importancia a la determinación de glucosa, amilasa y creatinina. Los datos se recogieron para su análisis al mes, 3 meses, 6 meses, 1 año y a la última revisión del paciente. Según el protocolo del Hospital 12 de Octubre se realizan las siguientes pruebas complementarias postrasplante:

1. Gammagrafía renal y pancreática.
2. Ecografía doppler reno-pancreática.
3. Ecografía abdominal.
4. Protocolo de infecciosas (hemocultivo, urocultivo, serología viral del receptor, exudado faríngeo).
5. Bioquímica general: hemograma y bioquímica cada 24-48 horas, función renal cada 24-48 horas, niveles de tacrolimus o ciclosporina cada 24-48 horas, amilasemia diaria durante la primera semana, amilasuria diaria durante la primera semana en caso de derivación vesical, glucemias horarias durante los 2-3 primeros días, HbA1c, péptido C y niveles de insulina una vez a la semana durante las 2-3 primeras semanas.

#### **3.4.2.4.7. Complicaciones quirúrgicas. Causas de reintervención**

Se registró la tasa de complicaciones quirúrgicas, así como las que requirieron reintervención y el tipo de tratamiento realizado.



#### **3.4.2.4.7.1. Vasculares: arteriales y venosas**

Se registraron las complicaciones vasculares, relacionando las trombosis arteriales y venosas con el tiempo en que se produjeron desde el trasplante en días. Además se recogió el tratamiento realizado, incluyendo los casos que precisaron trasplantectomía del injerto.

#### **3.4.2.4.7.2. Infecciones quirúrgicas**

Se registraron las tasas de infecciones, microorganismos responsables y el tratamiento antibiótico efectuado. Además se reflejó si precisaron reintervención quirúrgica o drenaje percutáneo mediante TAC-punción.

#### **3.4.2.4.7.3. Fístulas anastomóticas**

Esta complicación se registró en función de la derivación exocrina empleada, si fueron a nivel de la anastomosis o del borde de sección y cierre proximal o distal duodenal. Además se tuvo en cuenta el tratamiento realizado mediante reintervención quirúrgica o de forma conservadora.

#### **3.4.2.4.7.4. Pancreatitis del injerto**

Los casos de pancreatitis del injerto se definieron como elevación de la cifra de amilasa dos veces por encima del valor normal, junto con criterios clínicos o radiológicos compatibles con lesión pancreática. Se reflejaron las pancreatitis en el periodo posoperatorio inmediato y las que ocurrieron tras el alta hospitalaria, anotando también las ocasionadas por reflujo urinario en los casos de derivación vesical.

#### **3.4.2.4.7.5. Pseudoquistes**

Se diagnosticaron por pruebas de imagen, utilizándose para ello la ecografía y TAC abdominal, reflejándose el número de casos y frecuencia.

#### **3.4.2.4.7.6. Fístulas pancreáticas**

Se definieron por la cantidad de fluido y contenido de amilasa a través de los drenajes intraabdominales.

#### **3.4.2.4.7.7. Hemorragia**

La hemorragia se caracterizó en función de si fue intraabdominal o anastomótica. Se registró la transfusión que precisó y si requirió o no reintervención, clasificándola en leve, moderada o grave. Se definió como leve cuando cedió de forma autolimitada, o al retirar la anticoagulación, sin precisar transfusión. Fue moderada cuando precisó transfusión de hasta 2 concentrados de hematíes, sin precisar reintervención. Se definió como grave cuando requirió reintervención para su control, tuvo inestabilidad hemodinámica y/o requirió de transfusión de más de 2 concentrados de hematíes.

#### **3.4.2.4.8. Causas de pérdida del injerto**

Se recogieron las causas de pérdida del injerto, siendo éstas: trombosis, pancreatitis, fistulas, abscesos, hemorragia o rechazo y fallecimiento del enfermo.

#### **3.4.2.4.9. Complicaciones urológicas**

##### **3.4.2.4.9.1. Hematuria**

La presencia de hematuria se delimitó en función de si ocurrió en el posoperatorio inmediato o tras el alta hospitalaria. Además se registró su gravedad en función de si requirió transfusión y/o reintervención quirúrgica.

##### **3.4.2.4.9.2. Infecciones urinarias de repetición**

La existencia de infecciones urinarias de repetición, así como el microorganismo causante y el tratamiento antibiótico pautado se reflejó en cada caso. Se definieron infecciones de repetición como la presencia de al menos tres infecciones del tracto urinario tras el trasplante de páncreas.

##### **3.4.2.4.9.3. Pancreatitis por reflujo**

Se recogieron los casos de pancreatitis por reflujo, además del tratamiento pautado en base al sondaje vesical, antibióticos y reposo dietético en los pacientes que presentaron esta complicación.

#### **3.4.2.4.9.4. Litiasis vesicales**

Los trasplantes que presentaron litiasis vesical fueron reflejados, así como el tratamiento realizado, expresando los que requirieron litotricia o extracción por cistoscopia.

#### **3.4.2.4.10. Conversión de derivación**

En base a las complicaciones urológicas se recogieron los casos de derivación duodeno-vesical convertidos a derivación duodeno-entérica.

#### **3.4.2.4.11. Rechazos**

La presencia de rechazo pancreático se definió como compatible cuando se asoció a la presencia de un rechazo renal, que fue el órgano que se biopsió. No practicamos biopsias pancreáticas en ningún caso para diagnosticar un posible rechazo.

##### **3.4.2.4.11.1. Rechazo agudo**

Se recogieron los casos de rechazo agudo, en función del trasplante que lo presentó y el número de rechazos por trasplante. Además se anotó el tratamiento realizado y si fueron o no corticorresistentes.

##### **3.4.2.4.11.2. Rechazo crónico**

Se diagnosticó con la pérdida de función del páncreas asociada a rechazo renal crónico.

#### **3.4.2.4.12. Retrasplante**

Se recogieron los casos en que se realizó el retrasplante pancreático, además de la causa que motivó la pérdida del injerto previo y la supervivencia del injerto.

#### **3.4.2.4.13. Intervenciones quirúrgicas postrasplante**

Además de las reintervenciones y de los casos en que se realizó la conversión de la derivación exocrina, se recogieron aquellos que precisaron nuevas intervenciones quirúrgicas (relacionadas con la evolución diabética, eventraciones, patología biliar, etc.).

#### **3.4.2.4.14. Causas de mortalidad y supervivencia del enfermo**

Se recogieron las causas que provocaron el fallecimiento del enfermo y la supervivencia del mismo en meses.

### **3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

#### **3.5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**

Se describen las variables continuas, cuando estas variables presentaban una distribución normal, los datos fueron expresados con la media y la desviación típica o cuando la distribución de la variable no era la normal se utilizó la mediana y los percentiles 25 y 75. Se estudió la normalidad de las variables cuantitativas con el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para describir las variables cualitativas se utilizaron las frecuencias absolutas y las frecuencias relativas en forma de porcentaje.

#### **3.5.2 ESTADÍSTICA ANALÍTICA**

##### **3.5.2.1 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA**

La supervivencia de los pacientes y de los injertos se ha calculado mediante el método actuarial de estimación de las tablas de supervivencia y las comparaciones de las curvas de supervivencia mediante el test de *Log-Rank*. Cuando se realizaron comparaciones de más de dos distribuciones se realizaron comparaciones múltiples con el valor de p corregido.

##### **3.5.2.2 ANÁLISIS BIVARIANTE**

Para estudiar la relación entre variables cualitativas se empleó el test de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher en el caso de que más de un 25% de los casos esperados fueran menores de 5. En el caso de variables ordinales se contrastó la hipótesis de tendencia ordinal de proporciones.

Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas por cada una de las variables independientes mediante el test de la t de student, en comparaciones de una variable con dos categorías. En caso de incumplir la normalidad, se utilizaron test no-paramétricos.

### **3.5.2.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE**

Se construyó un modelo multivariante de regresión de *COX* para evaluar conjuntamente la supervivencia del paciente y del injerto, a través de los siguientes pasos: 1. Se ajustó el evento tiempo dependiente con la variable intervención, 2. Se evaluó de manera conjunta cada una de las variables, con la variable de intervención en el modelo. De esta manera, se pudo observar el efecto de confusión en la variable de intervención y 3. Aquellas variables sinificativas o con relevancia clínica fueron incluidas junto con la variable de intervención en el modelo multivariante, a través de una selección de pasos hacia atrás. El modelo final fue descrito a través del *hazard ratio*, aportando su intervalo de confianza al 95% junto al p-valor. Una  $p < 0,05$  fue considerada estadísticamente significativa.

Los datos de este estudio han sido recogidos y procesados para el análisis mediante el programa estadístico SPSS 15.0.

## **4. RESULTADOS**



## 4. RESULTADOS

### 4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y BIVARIANTE

#### 4.1.1. HOMOGENEIDAD DE LA MUESTRA

La homogeneidad de la muestra vendrá dada por la similitud de las características demográficas, situación clínica, características pre-operatorias y posoperatorias de los pacientes de ambos grupos de estudio.

##### 4.1.1.1. Distribución de los trasplantes por año

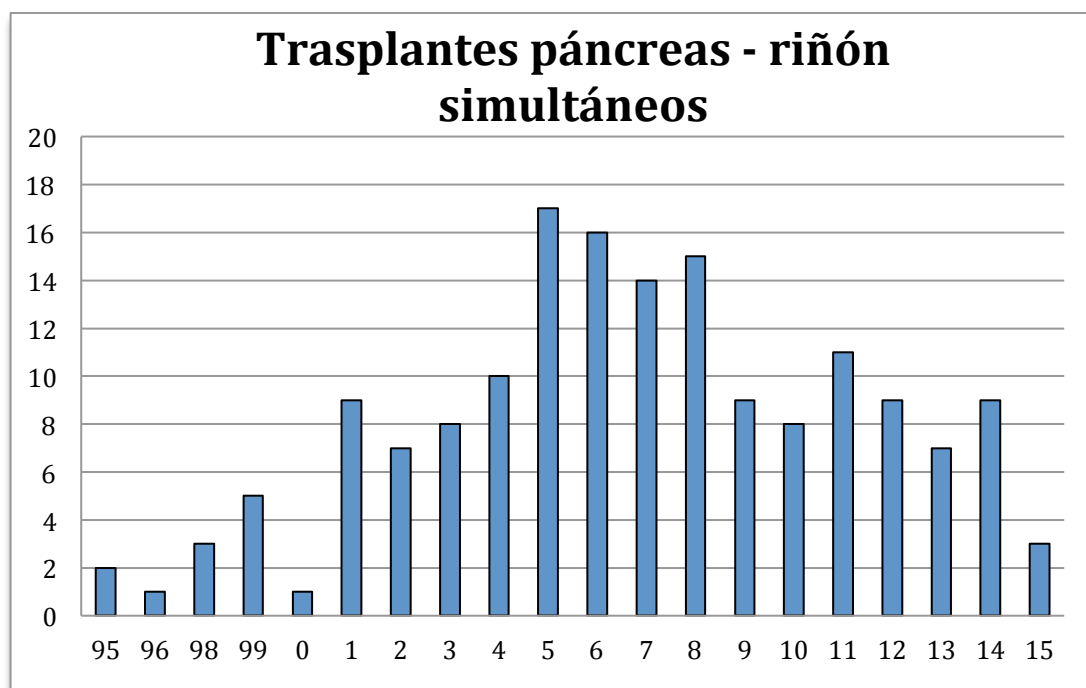


FIGURA 18. *Distribución de los TPRS por año*

El primer TPRS se realizó el 27-03-1995. Hasta el 28-02-2015 hemos realizado un total de 171 TPRS, de los cuales 7 han sido en estadio pre-diálisis. Después de aplicar los criterios de exclusión, permanecen 164 casos que son los que constituyen la muestra de estudio.



#### 4.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES

##### 4.1.2.1. Sexo y edad de los donantes

En cuanto al sexo del donante, tanto en el grupo A (hemodiálisis), como en el grupo B (diálisis peritoneal) predominó el sexo masculino. (Figura 19)

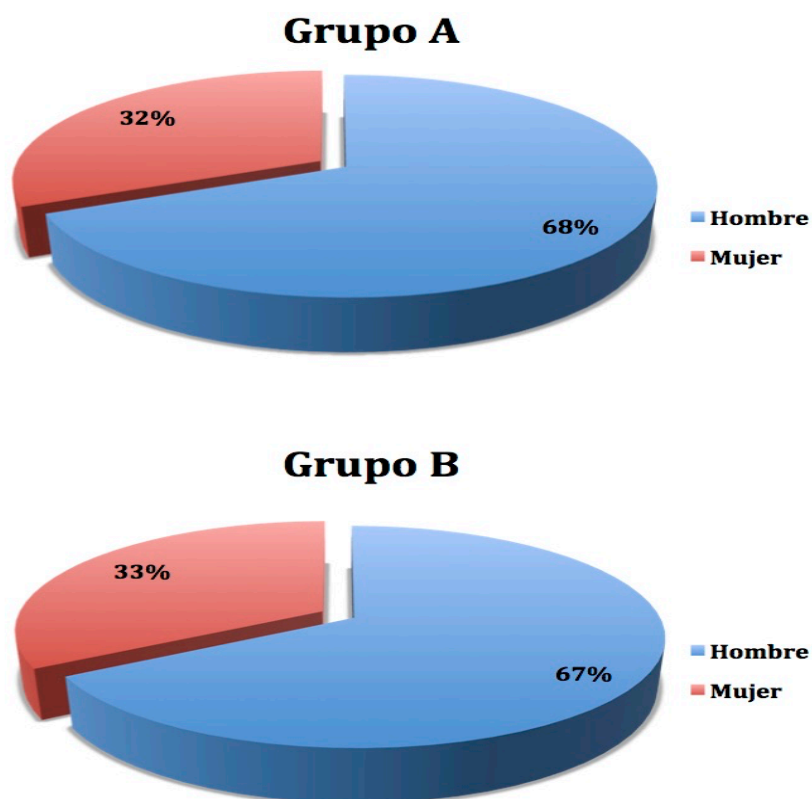


FIGURA 19. *Distribución del sexo del donante por grupos*

En el grupo A, la edad media del donante fue de 28,5 años, mientras que en grupo B fue de 29 años. Como se puede observar, las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre ambos grupos, lo que nos indica la homogeneidad de los mismos. (Tabla 13)

TABLA 13. Distribución del sexo y edad de los donantes en cada grupo

	Muestra	Hemodiálisis (Grupo A)	Diálisis peritoneal (Grupo B)	p
<b>Sexo:</b>				
<b>Hombre</b>	111 (67,7%)	67 (68,4%)	44 (66,7%)	0,81
<b>Mujer</b>	53 (32,3%)	31 (31,6%)	22 (33,3%)	
<b>Edad (años) *</b>	29 [21-35]	28,5 [21-36,25]	29 [12-35]	0,97

\*Variable con distribución no normal: mediana [p25-p75]

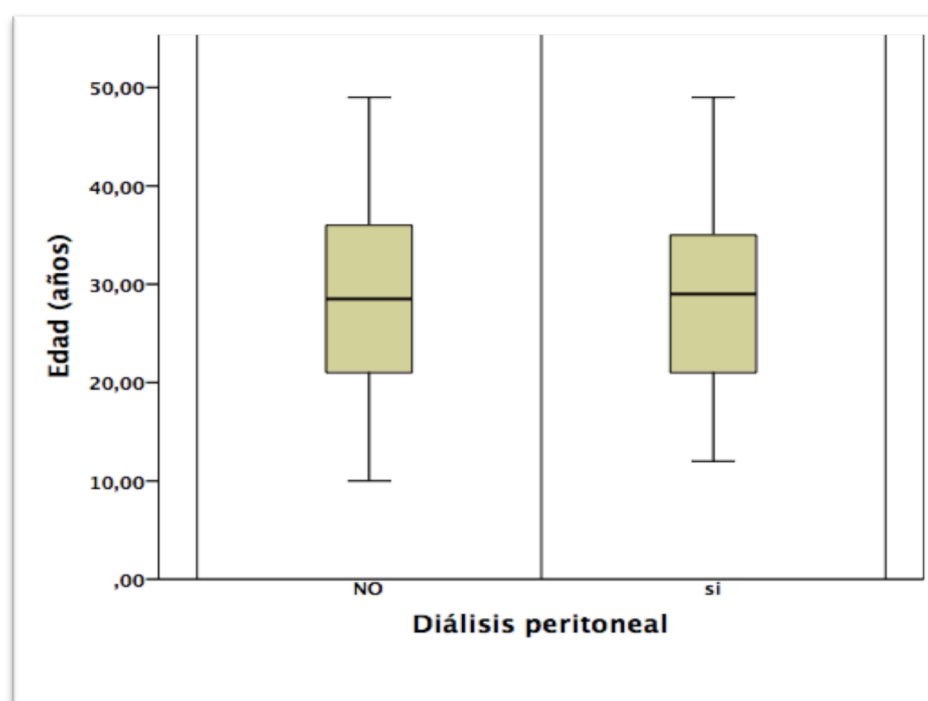


FIGURA 20. Edad de los donantes por grupos

En la tabla 14 se ha analizado la tasa de donantes mayores de 40 años en cada grupo sin encontrar diferencias significativas. Además se observa que el 87% de los donantes tenían 40 años o menos. Solo tres pacientes eran mayores de 45 años y la edad máxima del donante fue de 49 años.

TABLA 14. Edad de los donantes (mayores y menores de 40 años).

	Muestra	Hemodiálisis	Díálisis peritoneal	p
≤ 40 años	143 (87,2%)	85 (86,7%)	58 (87,9%)	0,83
> 40 años	21 (12,8%)	13 (13,3%)	8 (12,1%)	

#### 4.1.2.2. IMC de los donantes

El IMC del total de los donantes de la muestra fue de  $23,72 \pm 3,7$  (16,2-35,1) kg/m<sup>2</sup>.  
Obtuvimos un IMC medio de  $24,06 \pm 3,03$  (17,9-35,1) kg/m<sup>2</sup> en el grupo A y de  $23,22 \pm 2,81$  (16,2-29,3) kg/m<sup>2</sup> en el grupo B.

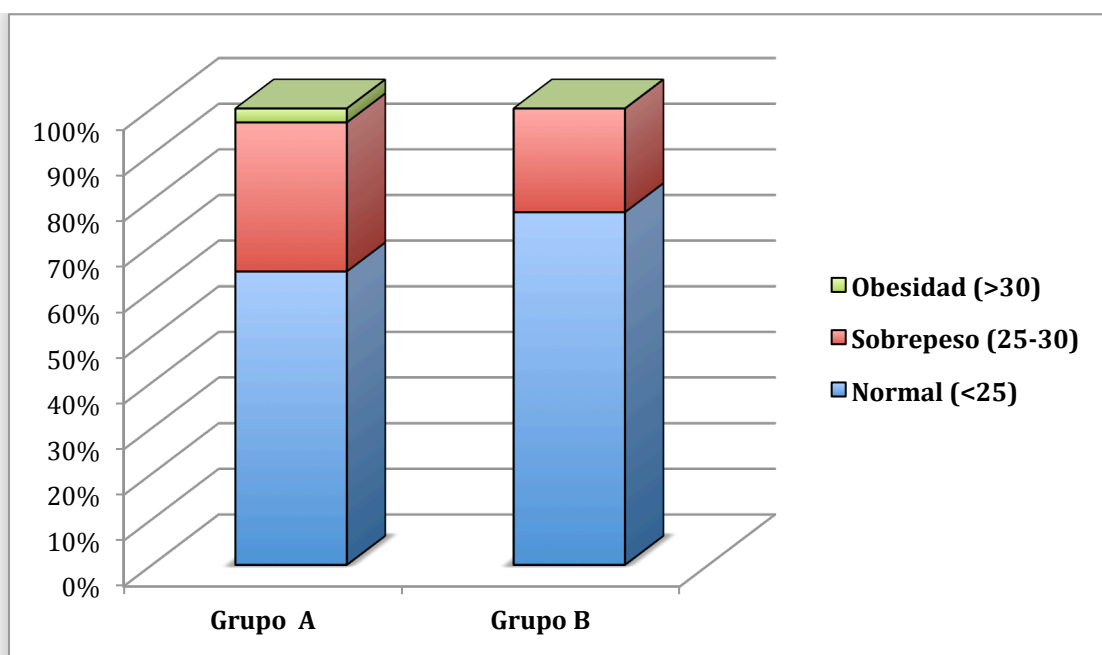


FIGURA 21. Distribución gráfica de los donantes en función de su IMC

En la figura 21, se puede observar que hubo una mayor incidencia de sobrepeso y obesidad en el grupo A con respecto al grupo B, aunque la diferencia no fue significativa. Así

mismo, en la tabla 15 se puede observar que el 70 % de los donantes tuvieron un IMC < 25 Kg/m<sup>2</sup>, solo tres pacientes tuvieron un IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>.

TABLA 15. IMC de los donantes en cada grupo

	Muestra	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	p
<b>IMC global (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	23,72 ± 3,7	24,06 ± 3,03	23,22 ± 2,81	0,07
<b>&lt; 25</b>	114 (69,5%)	63 (64,3%)	51 (77,3%)	0,21
<b>bb25 - &lt;27,5</b>	36 (22%)	25 (25,5%)	11 (16,7%)	
<b>27,5 - 30</b>	11 (6,7%)	7 (7,1%)	4 (6,1%)	
<b>&gt; 30</b>	3 (1,8%)	3 (3,1%)	0	

IMC: Índice masa corporal

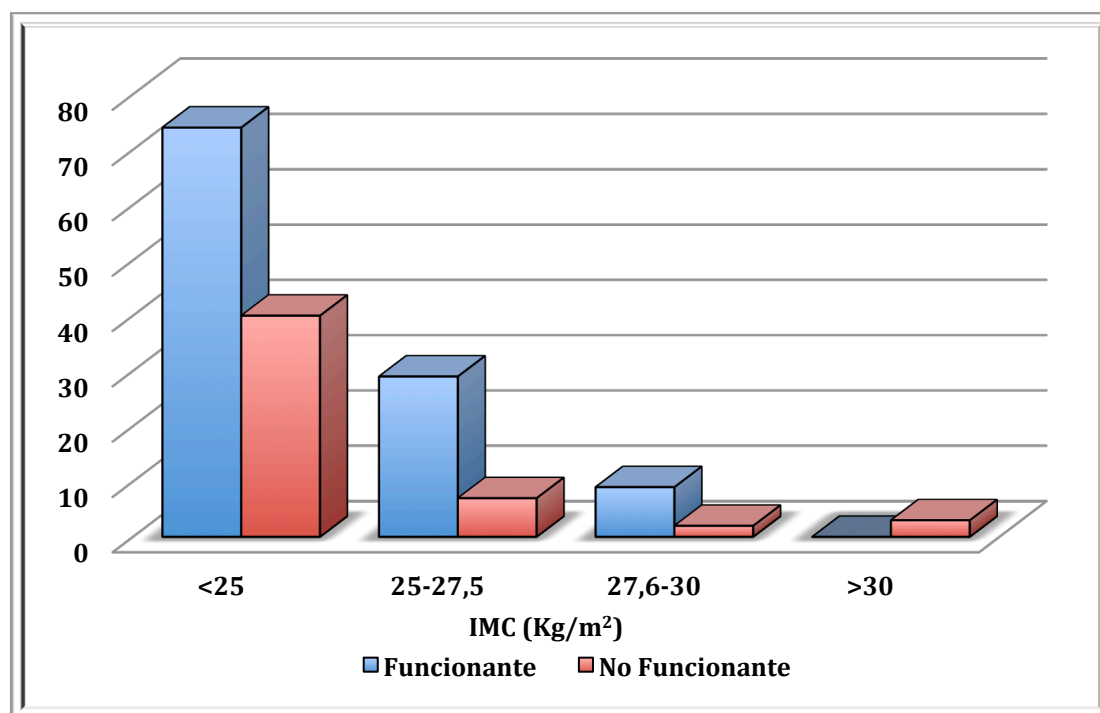


FIGURA 22. Relación entre el IMC y el estatus del injerto pancreático

En la figura 22, observamos la distribución del IMC de los donantes y su relación con el estatus del injerto pancreático, encontrándose diferencias significativas ( $p=0,01$ ). Así, en 3 pacientes que recibieron un injerto de un donante con  $\text{IMC} > 30 \text{ Kg/m}^2$  el injerto fracasó (no funcionante).

#### 4.1.2.3. Causas de éxitus de los donantes

Las distintas causas de éxitus de los donantes en cada uno de los grupos se exponen en la tabla 16.

Al analizar las distintas causas de éxitus de los donantes entre los dos grupos, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas. La principal causa de éxitus fue un TCE en ambos grupos, seguido en frecuencia de hemorragia cerebral.

TABLA 16. Causas de éxitus de los donantes

	Muestra	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	p
<b>TCE</b>	103 (62,8%)	66 (67,3%)	37 (56,1%)	0,42
<b>Hemorragia cerebral</b>	46 (28%)	24 (24,5%)	22 (33,3%)	
<b>ACVA isquémico</b>	8 (5%)	3 (3,1%)	5 (7,6%)	
<b>Anoxia</b>	5 (3%)	3 (3,1%)	2 (3%)	
<b>Absceso cerebral</b>	1 (0,6%)	1 (1%)	0	
<b>Edema cerebral</b>	1 (0,6%)	1 (1%)	0	

TCE: traumatismo craneo encefálico, ACVA: accidente cerebro-vascular agudo

#### 4.1.2.4. Estancia en UCI de los donantes

La estancia media en UCI del donante fue de  $52,7 \pm 50,7$  horas (6-268) en el grupo A y de  $42,5 \pm 32,8$  horas (14-144) en el B.

En la figura 23 podemos observar la magnitud de estas diferencias. Al realizar el análisis bivariante para comparar las medias aplicando la prueba t para muestras independientes, obtuvimos una  $p \leq 0,19$  lo que indica que dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

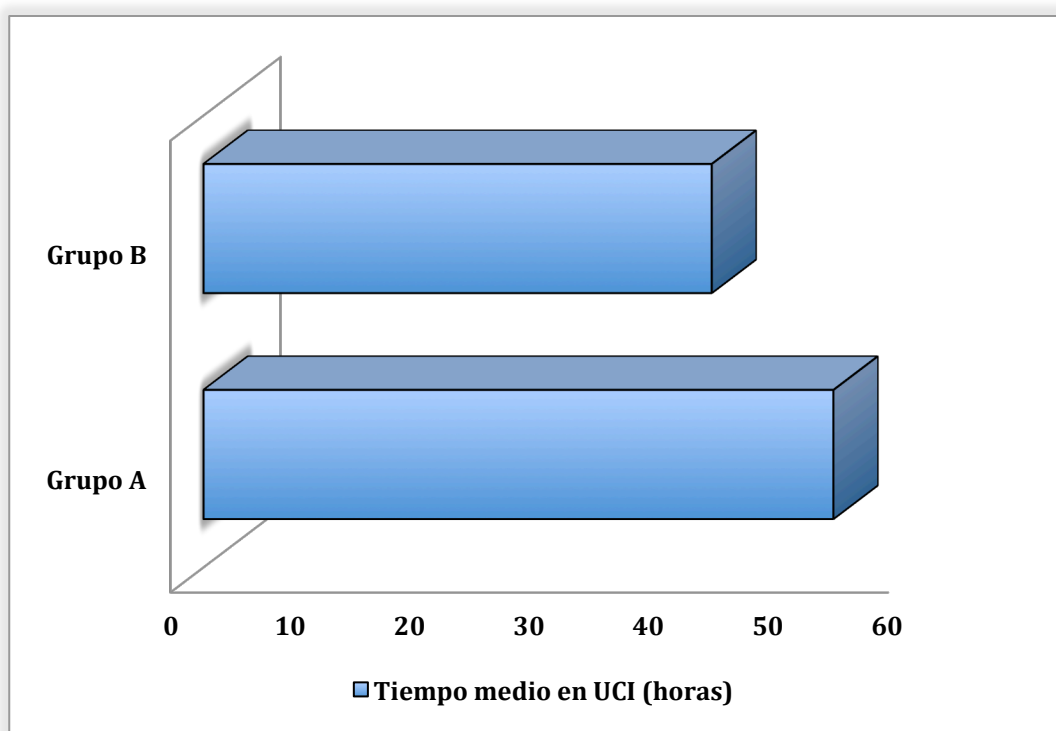


FIGURA 23. *Tiempo medio de ingreso en UCI de los donantes*

#### 4.1.2.5. Situación hemodinámica de los donantes

Al analizar las variables en relación a la situación hemodinámica del donante, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En base a estos criterios de selección del donante, podemos decir que las condiciones hemodinámicas de los donantes del grupo A fueron similares a las del grupo B (tabla 17).

TABLA 17. Situación hemodinámica de los donantes

	Muestra	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	p
<b>Episodios de hipotensión</b>	71/164 (43,3%)	42/98 (42,9%)	29/66 (43,9%)	0,89
<b>Parada cardiaca</b>	20/164 (12,2%)	14/98 (14,3%)	6/66 (9,1%)	0,31
<b>Dopamina</b>	38/164 (23,2%)	23/98 (23,5%)	15/66 (22,7%)	0,91
<b>Noradrenalina</b>	135/164 (82,3%)	81/98 (82,7%)	54/66 (81,8%)	0,89
<b>Desmopresina</b>	87/164 (53%)	45/98 (45,9%)	42/66 (63,6%)	0,26
<b>Transfusión de hemoderivados</b>	44/150 (29,3%)	30/94 (31,9%)	14/56 (25%)	0,36

Cuando analizamos el uso de noradrenalina en el donante y su relación con el estatus del injerto pancreático, observamos que los donantes que recibieron noradrenalina presentaron una mayor incidencia de injertos funcionantes, presentando una asociación estadísticamente significativa (tabla 18). Por otro lado, en la figura 24 mostramos los injertos

de los donantes que recibieron noradrenalina, comparándolo entre el estatus del injerto pancreático y el tipo de diálisis recibido, observando solo asociación estadística en el grupo de diálisis peritoneal ( $p=0,02$ ).

TABLA 18. *Uso de noradrenalina en el donante y su relación con el injerto pancreático*

Estatus del páncreas			p
	Funcionante	No funcionante	
Noradrenalina:			
Sí	97 (71,9%)	38 (28,1%)	0,03
No	15 (51,7%)	14 (48,3%)	

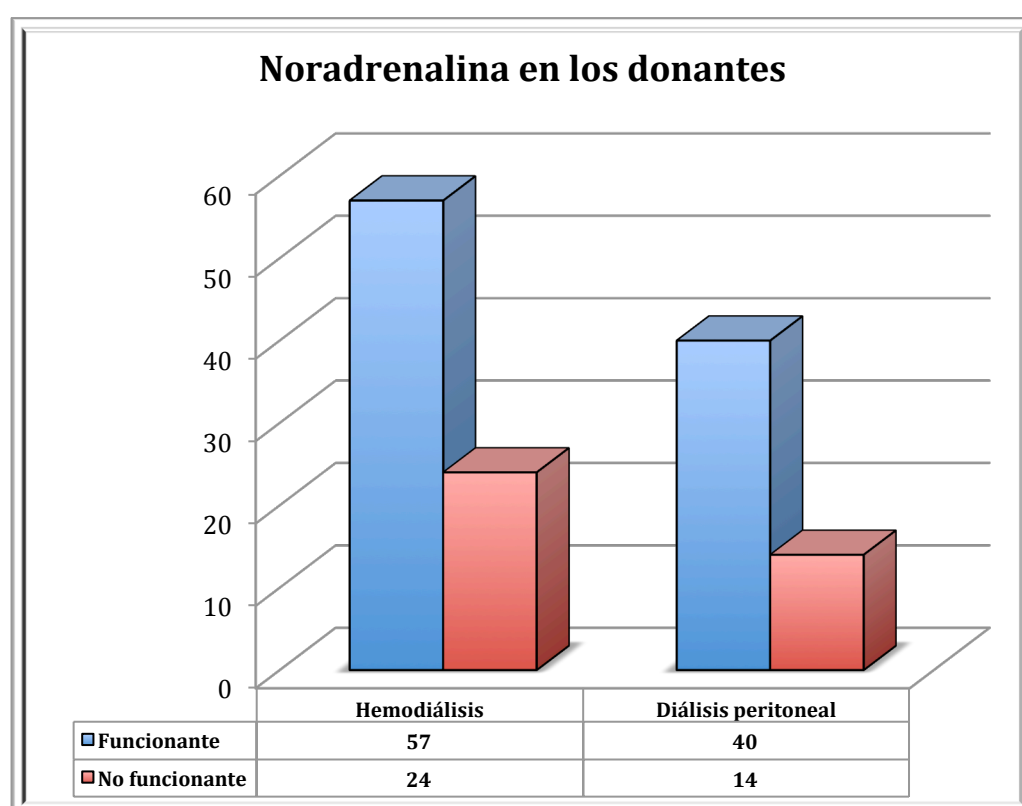


FIGURA 24. *Uso de noradrenalina y estatus del injerto pancreático por grupos*



#### 4.1.2.6. Datos analíticos de los donantes en el momento de la extracción

En la tabla 19 se recogen los diferentes parámetros analíticos del donante en ambos grupos, atendiendo a la última analítica disponible previo al diagnóstico de muerte encefálica.

Todos los parámetros estudiados fueron similares en ambos grupos. La diuresis horaria y las cifras de amilasa fueron variables no paramétricas, por lo que son expresadas en medianas. Cuando analizamos la cifra de glucemia, se observa que tienen una media de  $145 \pm 42$  mg/dl, además se puede apreciar que los valores máximos fueron de 299 mg/dl, estos valores no se consideraron como contraindicación para la aceptación del donante.

TABLA 19. Datos analíticos de los donantes en cada grupo

	Muestra	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	p
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	$0,79 \pm 0,24$ (0,2-1,7)	$0,80 \pm 0,24$ (0,50-1,20)	$0,78 \pm 0,22$ (0,20-1,70)	0,58
<b>Diuresis horaria (cc)*</b>	200 [100-283]	168,33 [100-260]	200 [100-300]	0,76
<b>Glucemia (mg/dl)</b>	$145 \pm 42$ (75-299)	$147 \pm 41$ (90-299)	$148 \pm 34$ (75-285)	0,94
<b>pH</b>	$7,38 \pm 0,07$	$7,38 \pm 0,07$	$7,38 \pm 0,08$	0,67
<b>Amilasa (UI/L)*</b>	106 [55-209]	107 [55-208]	106 [56-213]	0,93
<b>Actividad de protrombina (%)</b>	$70,4 \pm 19,2$ (15-124)	$71,8 \pm 18,9$ (46-124)	$73,5 \pm 19,4$ (15-111)	0,61

\*Variable con distribución no normal: mediana [p25-p75].

#### 4.1.2.7. Serología CMV

En la figura 25 podemos observar la serología CMV del donante, en el grupo A el 74,7% de los pacientes presentó una serología CMV (+) y en el grupo B fue de 80,3% ( $p=0,41$ ).

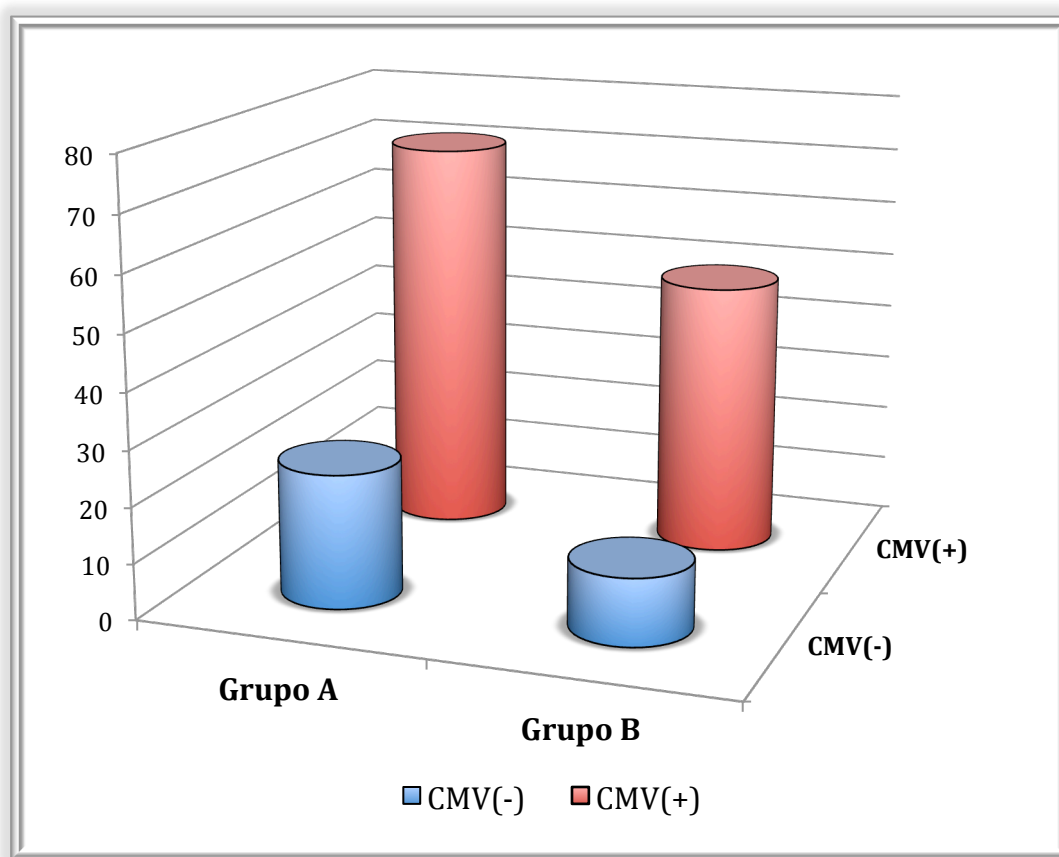


FIGURA 25. Serología CMV del donante

### 4.1.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES

#### 4.1.3.1. Edad y sexo de los receptores

La edad media del receptor en el grupo A fue de  $38,8 \pm 7,9$  (25-66) años, mientras que en el B fue de  $39,1 \pm 6,9$  (25-55) años, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos de estudio. Por otro lado, de forma similar, cuando comparamos a los pacientes  $> 50$  años, tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto al sexo en ambos grupos predominó el masculino y tampoco se encontraron diferencias significativas al comparar los grupos.

TABLA 20. *Edad y sexo de los receptores*

	Muestra	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	p
<b>Edad (años)</b>	$38,9 \pm 7,5$ (25-66)	$38,8 \pm 7,9$ (25-66)	$39,1 \pm 6,9$ (25-55)	0,76
<b>Edad por estratos</b>				
$\leq 50$	151 (92,1%)	90 (91,8%)	61 (92,4%)	0,89
$\geq 51$	13 (7,9%)	8 (8,2%)	5 (7,6%)	
<b>Sexo:</b>				
<b>Hombre</b>	98 (59,8%)	61 (62,2%)	37 (56,1%)	0,42
<b>Mujer</b>	66 (40,2%)	37 (37,8%)	29 (43,9%)	

#### 4.1.3.2. IMC de los receptores

El IMC del total de los receptores de la muestra fue de  $23,7 \pm 3,7$  (16,7-40,2)  $\text{kg/m}^2$ . Obtuvimos un IMC medio de  $23,4 \pm 3,8$  (16,7-40,2)  $\text{kg/m}^2$  en el grupo A y de  $24,3 \pm 2,4$  (17,7-32,4)  $\text{kg/m}^2$  en el grupo B, sin diferencia significativa al comparar los grupos.

En la tabla 21 y la figura 26 se muestra la distribución del IMC de los receptores, observando que los pacientes con IMC normal presentaban una mayor frecuencia en ambos grupos de estudio.

TABLA 21. IMC de los receptores

	Muestra	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	p
<b>IMC global</b>	23,7 ± 3,7	23,4 ± 3,8	24,3 ± 3,4	0,14
<b>(Kg/m<sup>2</sup>)</b>	(16,7-40,2)	(16,7-40,2)	(17,7-32,4)	
<b>IMC por estratos</b>				0,52
<b>&lt; 25</b>	119 (72,6%)	74 (75,5%)	45 (68,2%)	
<b>25 - &lt;30</b>	32 (19,5%)	16 (16,3%)	16 (24,2%)	
<b>&gt; 30</b>	13 (9,8%)	8 (8,2%)	5 (7,6%)	

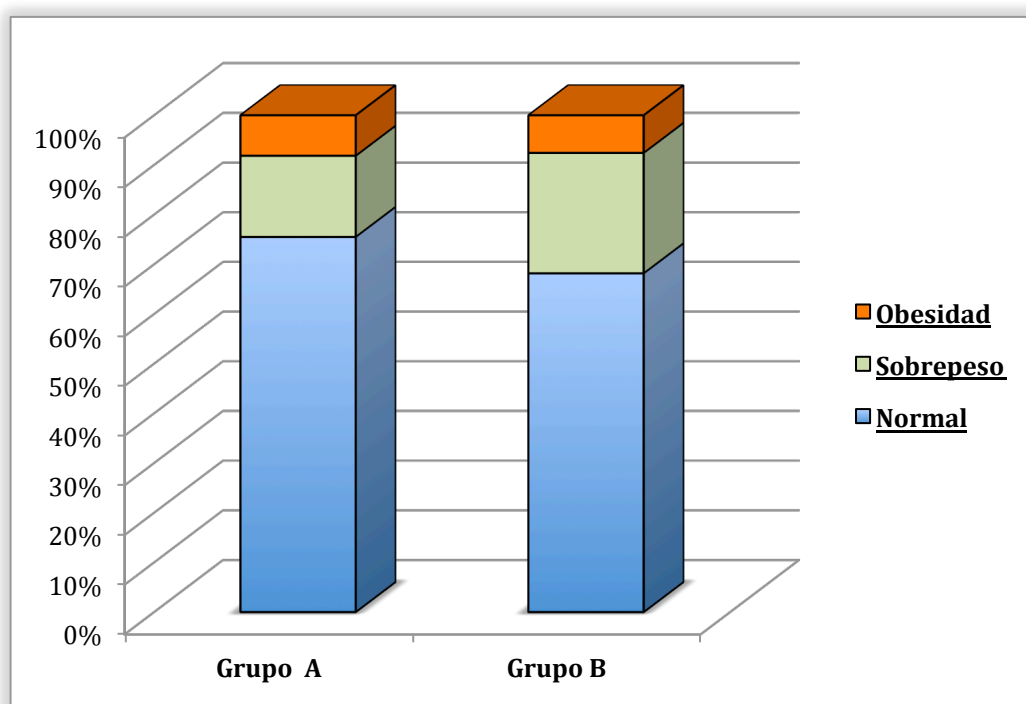


FIGURA 26. Distribución gráfica de los receptores en función de su IMC

#### 4.1.3.3. Años de diabetes, dosis de insulina y meses de diálisis pre-trasplante de los receptores

En la tabla 22, se puede ver que el tiempo de DM pre-trasplante fue de  $23,6 \pm 7,5$  años en el grupo A y de  $24,3 \pm 7,8$  años en el B. Por otro lado, el 75,6% de los pacientes de la muestra tuvieron  $\leq 30$  años de DM previa al trasplante. El periodo de diálisis previa al trasplante también fue muy similar en ambos grupos con una mediana de 21 meses.

TABLA 22. *Tiempo de DM y meses de diálisis pre-trasplante de los receptores*

	Muestra	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	p
<b>Tiempo DM (años)</b>	$23,6 \pm 7,5$ (6,6-48)	$23 \pm 7,3$ (9-48)	$24,3 \pm 7,8$ (6,6-45)	0,3
<b>Años de DM</b>				
$\leq 30$	124 (75,6%)	74 (75,5%)	50 (75,8%)	0,4
$\geq 31$	25 (15,2%)	13 (13,3%)	12 (18,2%)	
<b>Meses de diálisis *</b>	21 [13-29]	21 [14-32,5]	21 [11,7-25,4]	0,9

\*Variable con distribución no normal: mediana [p25-p75]. DM: Diabetes Mellitus

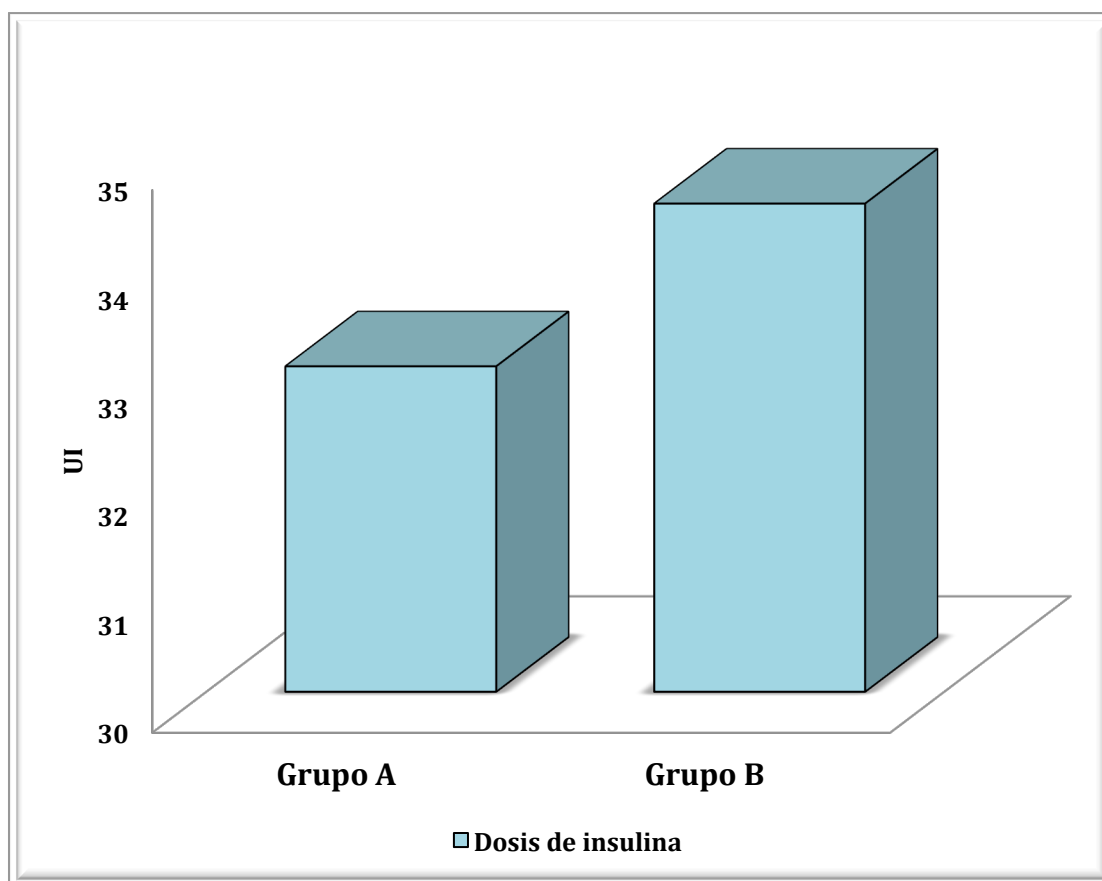


FIGURA 27. Dosis de insulina pre-trasplante.

En la figura 27 se observa la dosis de insulina pre-trasplante, siendo la mediana de 33 [26-50] UI en el grupo A y 34,5 [26-50] UI en el grupo B ( $p=0,79$ ).

#### 4.1.3.4. Antecedentes personales y morbilidad asociada pre-trasplante

En la tabla 23 se muestra la afectación microvascular y macrovascular de los pacientes, sin encontrar diferencias entre el grupo de hemodiálisis y diálisis peritoneal previa. Dado que todos los pacientes de este estudio estuvieron en diálisis, la nefropatía estuvo presente en el 100 %. Además, la presencia de retinopatía y neuropatía estuvieron presentes

en más del 70 % de los pacientes. En cuanto a la existencia de cardiopatía e hipertensión arterial previa al trasplante no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

TABLA 23. *Antecedentes personales pre-trasplante*

	<b>Muestra</b>	<b>Hemodiálisis</b>	<b>Diálisis peritoneal</b>	<b>p</b>
<b>Nefropatía</b>	164 (100%)	98 (100%)	66 (100%)	-
<b>Retinopatía</b>	157 (95,7%)	92 (93,9%)	65 (98,5%)	0,24
<b>Neuropatía</b>	121 (73,8%)	69 (70,4%)	52 (78,8%)	0,23
<b>Gastropatía</b>	28 (17,1%)	18 (18,4%)	10 (15,2%)	0,59
<b>Macroangiopatía</b>	20 (12,2%)	12 (12,2%)	8 (12,1%)	0,98
<b>Dermopatía</b>	3 (1,8%)	3 (3,1%)	0 (0%)	0,27
<b>HTA</b>	152 (92,7%)	92 (93,9%)	60 (90,9%)	0,47
<b>Cardiopatía</b>	50 (30,5%)	33 (33,7%)	17 (25,8%)	0,28

HTA: Hipertensión arterial

#### **4.1.3.5. Datos de laboratorio de la función pancreática y renal pre-trasplante**

El estudio preoperatorio de laboratorio de los receptores en cuanto a cifras de creatinina, hemoglobina, glucosa se muestra en la tabla 24, encontrando que la creatinina y la hemoglobina presentaron diferencias estadísticamente significativas

TABLA 24. Datos de laboratorio previos al trasplante

	Muestra	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	p
<b>Creatinina</b> (mg/dl)	7,4 ± 2,3 (2,58-14)	6,88 ± 2,0 (0,9-10,7)	8,3 ± 2,5 (1-14)	<b>0,00</b>
<b>Hemoglobina</b> (g/dl)	12,4 ± 1,6 (8-18,3)	12,7 ± 1,6 (11-14,6)	11,9 ± 1,4 (8-18,3)	<b>0,01</b>
<b>Glucemia</b> (mg/dl)*	192 [119-315]	193,5 [119-336]	192 [116-295]	0,94
<b>Sodio</b> (mEq/dl)	136 ± 8 (124-144)	136,4 ± 4,4 (124-144)	135,7 ± 4,3 (126-144)	0,39
<b>Hemoglobina glicosilada (%)</b>	8 ± 1,3 (5,1-10,9)	8 ± 1,4 (5,1-10,9)	8,2 ± 1,2 (5,9-10,7)	0,47
<b>Péptido C</b>	0,5 [0,13-0,5]	0,7 [0,13-0,5]	0,5 [0,12-0,7]	0,95

\*Variable con distribución no normal: mediana [p25-p75]

#### 4.1.3.6. Serología CMV del receptor y estatus serológico frente al CMV

El 69,5% de los receptores presentaban serología CMV +, no observándose diferencias entre los grupos de estudio. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto al estatus serológico, tal como se muestra en la tabla 25.



TABLA 25. Serología CMV del receptor y estatus serológico

	<b>Muestra</b>	<b>Hemodiálisis</b>	<b>Diálisis peritoneal</b>	<b>p</b>
<b>CMV +</b>	114 (69,5%)	72 (73,5%)	42 (63,6%)	0,18
<b>CMV -</b>	50 (30,5%)	26 (26,5%)	24 (36,4%)	0,18
<b>Estatus CMV D(+) / R(-)</b>	38 (23,2%)	18 (18,4%)	20 (30,3%)	0,76

---

CMV: Citomegalovirus

#### 4.1.4. CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

##### 4.1.4.1. Variables de la extracción de órganos y de la perfusión pancreática y renal

En todos los casos se realizó una técnica de extracción estándar utilizando para la perfusión del injerto solución de Wisconsin en 45 donantes (27,4%) y de Celsior en 119 (72,6%). La solución utilizada según los grupos de análisis se refleja en la tabla 26.

El tiempo de isquemia fría pancreática, renal y el tiempo de isquemia caliente fue similar en ambos grupos de estudio, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos.

TABLA 26. Solución de preservación y tiempos de isquemia pancreática y renal

	Muestra	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	p
<b>Solución de preservación</b>				
<b>Celsior</b>	119 (72,6%)	71 (72,4%)	48 (72,7%)	0,96
<b>Wisconsin</b>	45 (27,4%)	27 (27,6%)	18 (27,3%)	
<b>Isquemia fría páncreas (minutos)</b>	518,6 ± 114 (255-790)	517 ± 110 (255-780)	520,8 ± 120,7 (260-790)	0,83
<b>Isquemia caliente páncreas (minutos) *</b>	70 [60-85]	70 [60-82,5]	75 [60-85]	0,32
<b>Isquemia fría riñón (minutos)</b>	805,9 ± 147,2 (420-1340)	798,3 ± 129,4 (420-1140)	816,9 ± 170,6 (540-1340)	0,45

\*Variable con distribución no normal: mediana [p25-p75]

#### 4.1.4.2. Características del implante pancreático. Manejo peri-operatorio

En todos los casos la anastomosis arterial se realizó mediante un injerto en “Y” invertida de arteria iliaca común del donante, suturado a la arteria esplénica y a la arteria mesentérica superior del injerto, por un lado, y a la arteria iliaca del receptor por el otro.

La anastomosis venosa se realizó a la vena iliaca común en 27 casos (16,5%) y al extremo distal de la vena cava inferior en 137 (83,5%) pacientes. Cuando comparamos el tipo de anastomosis venosa con el tipo de diálisis pre-trasplante, no encontramos diferencias significativas.

La derivación de la secreción exocrina se realizó a la vejiga urinaria en 58 casos (35,4%) y al intestino delgado en 106 (64,6%). Al comparar el tipo de derivación exocrina en ambos grupos tampoco hallamos diferencias significativas. (Tabla 27).

TABLA 27. Derivación venosa y exocrina.

	Muestra	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	p
Derivación venosa:				
Porto-iliaca	27 (16,5%)	14 (14,3%)	13 (19,7%)	0,35
Porto-cava	137 (83,5%)	84 (85,7%)	53 (80,3%)	
Derivación exocrina:				
Vesical	58 (35,4%)	32 (32,7%)	26 (39,4%)	0,37
Intestinal	106 (64,6%)	66 (67,3%)	40 (60,6%)	

TABLA 28. Estatus del injerto pancreático y su relación con la derivación venosa y exocrina

Estatus del páncreas			p
	Funcionante	No funcionante	
Derivación venosa:			
Porto-ilíaca	13 (48,1%)	14 (51,9%)	0,01
Porto-cava	99 (72,3%)	38 (27,7%)	
Derivación exocrina:			
Vesical	33 (56,9%)	25 (43,1%)	0,02
Intestinal	79 (74,5%)	27 (25,5%)	

En la tabla 28 comparamos el estatus del injerto pancreático con el tipo de derivación venosa y exocrina. La tasa de injertos pancreáticos funcionantes fue significativamente mayor cuando se realizó la derivación venosa porto-cava frente a la porto-iliaca y cuando la derivación exocrina fue duodeno-entérica frente a la duodeno-vesical. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas cuando lo relacionamos con el tipo de diálisis pre-trasplante.

#### 1.1.4.3. Anticoagulación peri-operatoria

Se empleó la heparinización por vía intravenosa en 13 trasplantes (8%), y en los demás se pautó heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea como profilaxis de la trombosis venosa profunda, sin buscar un efecto anticoagulante preventivo de la trombosis del injerto.

Además, se utilizó el dextrano en 29 casos (19,1%) como inhibidor de la agregación plaquetaria y expansor del volumen intravascular.

TABLA 29. *Uso de la heparina i.v. y dextrano en el TPRS*

	<b>Muestra</b>	<b>Hemodiálisis</b>	<b>Diálisis peritoneal</b>	<b>p</b>
<b>Heparina i.v.</b>	13 (8%)	7 (7,2%)	6 (9,1%)	0,66
<b>Dextrano</b>	29 (19,1%)	19 (22,1%)	10 (15,2%)	0,28

#### 4.1.5. EVOLUCIÓN POSTRASPANTE PANCREÁTICO

##### 4.1.5.1. Estancia hospitalaria, seguimiento y supervivencia del paciente y del injerto

En la tabla 30 se reflejan la estancia media hospitalaria, el seguimiento medio del paciente y del injerto pancreático comparándolo según el tipo de diálisis previa al trasplante. La media de la estancia hospitalaria fue de  $34 \pm 26,9$  (12-173) días, no encontrándose diferencias significativas entre los grupos de estudio.

El seguimiento medio del paciente fue  $85,2 \pm 51$  (0,3-209) meses y  $65 \pm 54,6$  (0,3-199,5) meses para el injerto pancreático, respectivamente, no hallando diferencias significativas.

TABLA 30. *Estancia hospitalaria y tiempo de seguimiento del enfermo e injerto pancreático*

	Muestra	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	p
<b>Estancia hospitalaria (días)*</b>	26 [19-39]	26 [20-37]	26 [18-41]	0,96
<b>Seguimiento del paciente (meses)</b>	$85,2 \pm 51$	$88,5 \pm 48,6$	$80,5 \pm 54,2$	0,33
<b>Seguimiento del injerto (meses)*</b>	55,6 [9,6-106,4]	63,2 [16-112,8]	49 [6-91]	0,42

\*Variable con distribución no normal: mediana [p25-p75]

#### 4.1.5.2. Régimen de inmunosupresión

En todos los casos, se siguió el protocolo de inmunosupresión del Hospital 12 de Octubre, señalando en la tabla 32 las diferentes pautas. No hubo diferencias significativas al comparar los dos grupos de estudio.

La timoglobulina, fue el principal inmunosupresor utilizado en la terapia de inducción. Solamente se dejó de usar la timoglobulina como terapia de inducción cuando los receptores mostraron reacción alérgica a la misma. La Ciclosporina se utilizó únicamente en los 3 primeros trasplantes y en el resto el tacrolimus. En los casos en que se pautó azatioprina, ésta se sustituyó por micofenolato mofetilo en las posteriores revisiones en la consulta, en un periodo no inferior a los 2 meses, tras haber pasado el proceso de cicatrización y no presentar complicaciones quirúrgicas. La pauta de esteroides fue la misma en todos los casos según el protocolo.

TABLA 31. Pautas de inmunosupresión

	Muestra	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	p
Inducción:				
Timoglobulina	159 (97,5%)	93 (95,9%)	66 (100%)	0,14
Basiliximab	4 (2,5%)	4 (4,1%)	0 (0%)	
Inh. Calcineurina:				
Tacrolimus	161 (98,2%)	97 (99%)	64 (97%)	0,56
Ciclosporina	3 (1,8%)	1 (1%)	2 (3%)	
Antimetabolitos:				
Micofenolato	41 (25%)	23 (23,5%)	18 (27,3%)	0,58
Azatioprina	123 (75%)	75 (76,5%)	48 (72,7%)	

#### 4.1.5.3. Análisis de los parámetros de laboratorio

Las cifras de hemoglobina, glucosa y creatinina al 1, 3, 6, 12 meses y en la última revisión de los pacientes se reflejan en las figuras 28, 29 y 30. No se observaron diferencias significativas para ninguno de estos valores.

En la figura 28, se muestra la evolución de la hemoglobina, observándose una mejoría analítica en el posoperatorio, hasta mantenerse dentro de la normalidad en el seguimiento. No se encontró diferencia significativa al comparar los grupos de estudio.

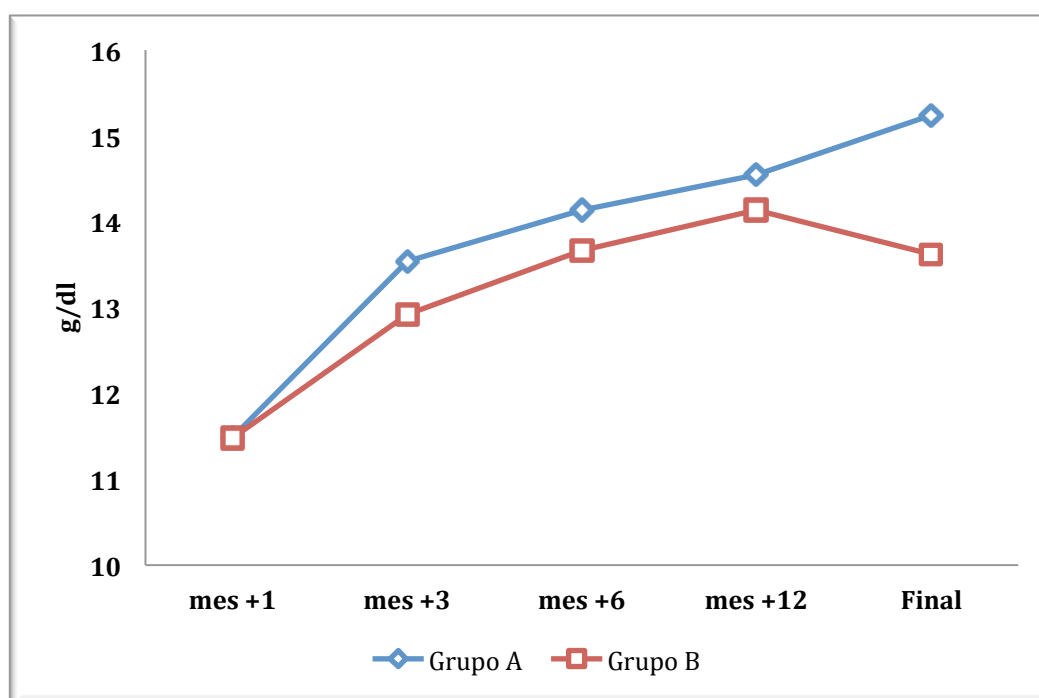


FIGURA 28. Evolución de la hemoglobina en el posoperatorio

En la figura 29, mostramos la evolución del aclaramiento de la creatinina, manteniéndose en valores dentro de la normalidad al final del seguimiento.



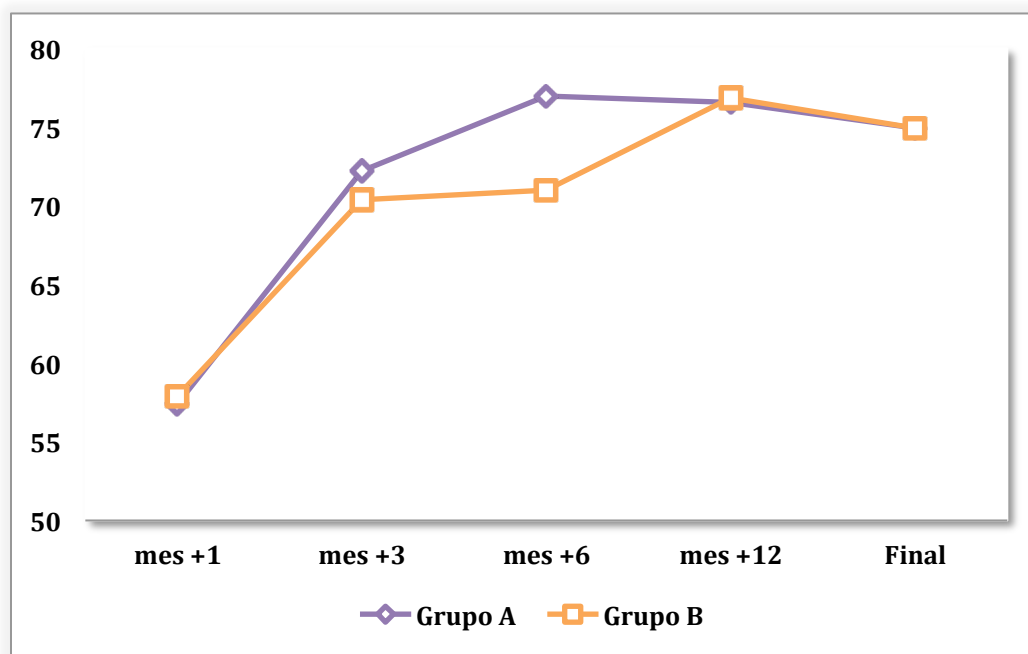


FIGURA 29. Evolución del aclaramiento de creatinina

En la figura 30, se puede observar la evolución de las cifras de glucemia a los largo del seguimiento, manteniéndose en valores dentro de la normalidad.

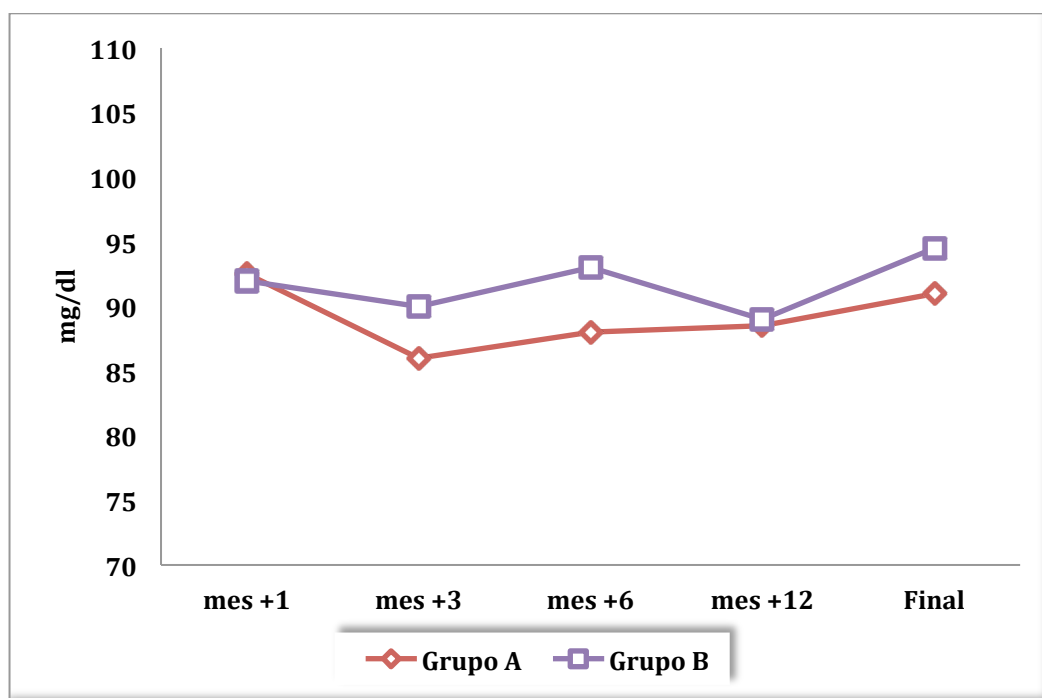


FIGURA 30. Evolución de la glucemia

#### 4.1.6. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS Y CAUSAS DE REINTERVENCIÓN

##### 4.1.6.1. Infecciones quirúrgicas

En la tabla 32 se recogen la tasas de infecciones (global y parciales) y las principales causas de las mismas durante el periodo posoperatorio. La infección intra-abdominal y la del tracto urinario fueron las que se presentaron con mayor frecuencia. No se encontraron diferencias significativas al realizar la comparación entre ambos grupos.

TABLA 32. Infecciones ocurridas en el periodo posoperatorio.

	Muestra	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	p
<b>Tasa global de infecciones</b>	117 (71,3%)	68 (69,4%)	49 (74,2%)	0,5
<b>CMV</b>	22 (13,4%)	11 (11,2%)	11 (16,5%)	0,31
<b>Pulmonar</b>	8 (4,9%)	5 (5,1%)	3 (4,5%)	1,0
<b>Intra-abdominal</b>	60 (36,6%)	35 (35,7%)	25 (37,9%)	0,77
<b>Herida quirúrgica</b>	27 (16,5%)	17 (17,3%)	10 (15,2%)	0,71
<b>Catéter central</b>	22 (13,4%)	11 (11,2%)	11 (16,5%)	0,31
<b>ITU</b>	59 (36%)	39 (39,8%)	20 (30,3%)	0,21

CMV: citomegalovirus, ITU: infección del tracto urinario

En la figura 31, analizamos la relación entre las infecciones y el estatus del injerto pancreático. Se observa que del total de pacientes que presentaron algún tipo de infección, 44 (37,6%) de ellos tenían un injerto pancreático no funcionante ( $p=0,01$ ). El porcentaje de los injertos perdidos que presentaron infecciones en el grupo de hemodiálisis fue de 59,1% y en el de diálisis peritoneal fue de 40,9%, sin encontrarse diferencias significativas.

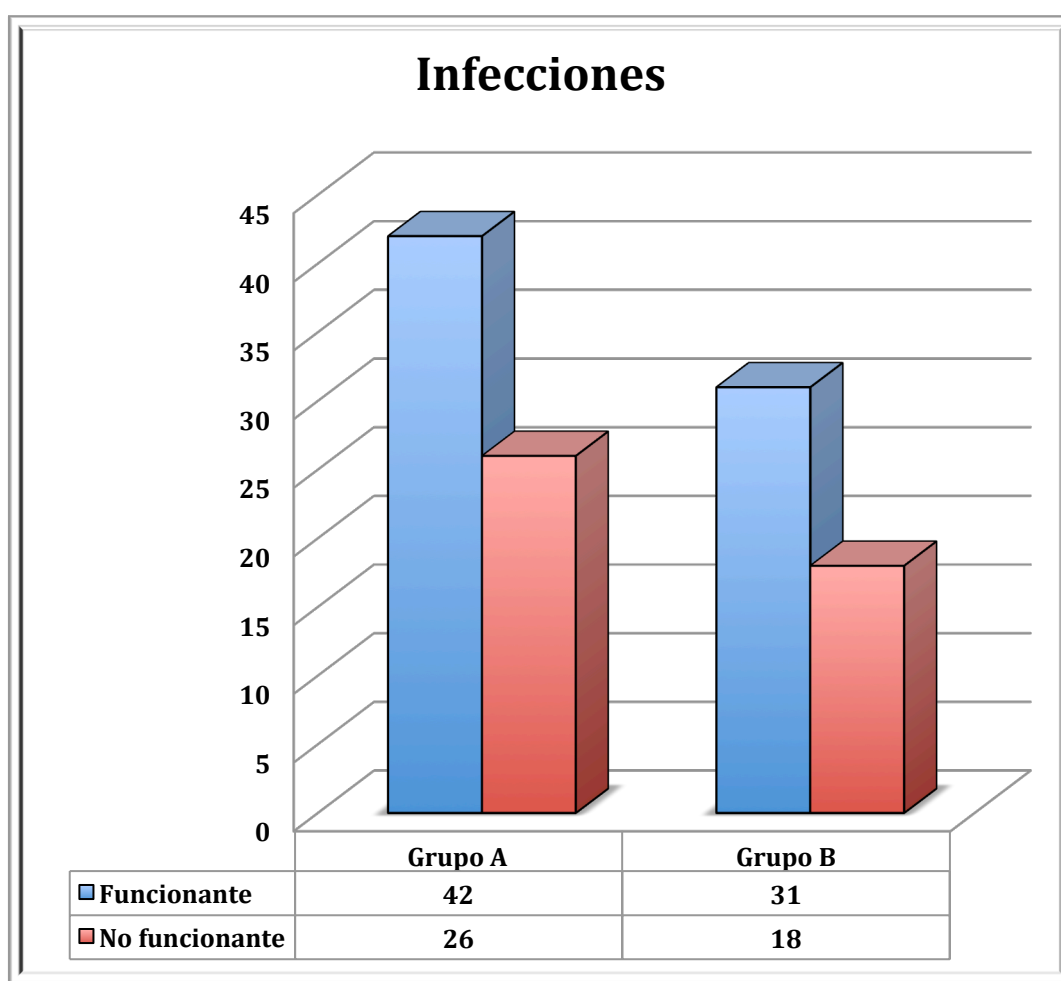


FIGURA 31. Infecciones y su relación con el injerto pancreático según grupos

TABLA 33. Tipo de infecciones y estatus del injerto pancreático

	Estatus pancreático		p
	Funcionante	No funcionante	
<b>Infecciones</b>	73 (62,4%)	44 (37,6%)	<b>0,01</b>
<b>Intra-abdominal</b>	35 (58,3%)	25 (41,7%)	<b>0,03</b>
<b>Herida quirúrgica</b>	12 (44,4%)	15 (55,6%)	<b>0,00</b>

Cuando analizamos el tipo de infección y su relación con el estatus del injerto pancreático, sólo se encuentra una asociación estadísticamente significativa en las infecciones globales, la infección intraabdominal y la infección de herida quirúrgica. Sin embargo, esta diferencia no se mantiene cuando realizamos la comparación entre los grupos de estudio (Tabla 33).

#### 4.1.6.2. Absceso abdominal

TABLA 34. Reintervención y pérdida del injerto por absceso abdominal

	Muestra	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	p
<b>Reintervención</b>	20 (12,2%)	10 (10,2%)	10 (15,2%)	0,34
<b>Pérdida del injerto</b>	7 (35%)	5 (50%)	2 (20%)	0,70

En la tabla 34, se muestra a los pacientes que requirieron una reintervención por absceso abdominal, correspondiendo a un total de 20 (12,2%) y de ellos 7 (35%) perdieron el injerto por esta causa. No hubo diferencias significativas cuando se compararon los grupos de estudio.

#### 4.1.6.3. Episodios de hiperamilasemia

En la tabla 35 se muestran los episodios de hiperamilasemia distribuidos según el tipo de diálisis previa. Se puede observar que en el grupo de hemodiálisis se presenta en un 34,7% frente a un 17,2 % de la diálisis peritoneal ( $p<0,05$ ).

Por otro lado cuando comparamos los episodios de hiperamilasemia y su relación con el estatus del injerto pancreático, se observa que en el grupo A el porcentaje de páncreas no funcionantes es del 45% mientras que el grupo B es del 72%, aunque sin diferencias significativas (Figura 32).

TABLA 35. *Hiperamilasemia y el tipo de diálisis*

	Muestra	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	p
<b>Hiperamilasemia</b>				
<b>Si</b>	44 (27,7%)	33 (34,7%)	11 (17,2%)	<b>0,01</b>
<b>No</b>	115 (72,3%)	62 (65,3%)	53 (82,8%)	

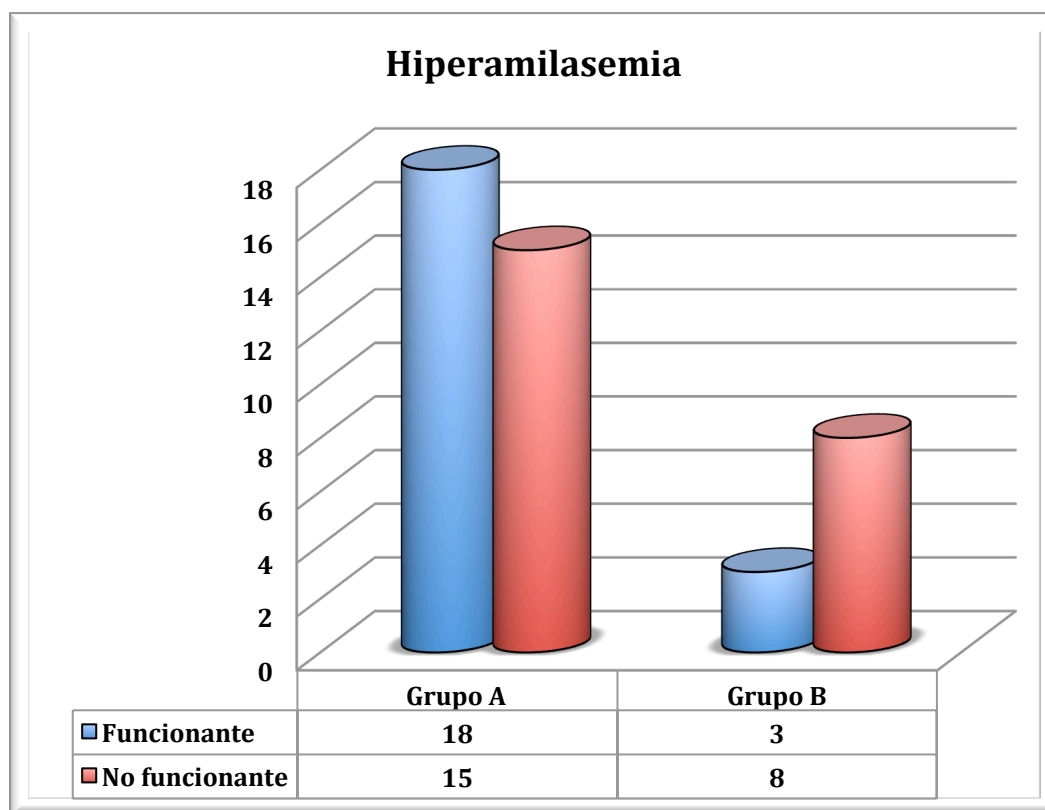


FIGURA 32. Hiperamilasemia y el estatus pancreático según grupos

#### 4.1.6.4. Pancreatitis del injerto

Durante el seguimiento ocurrieron uno o más episodios de pancreatitis en 44 enfermos (27%). Los pacientes que habían recibido hemodiálisis previa, tuvieron mayor porcentaje de pancreatitis del injerto, aunque estas diferencias no fueron significativas. Las reintervenciones por pancreatitis se realizaron en 8 casos: 4 en el grupo de hemodiálisis y 4 en el grupo de diálisis peritoneal. (Tabla 36)

La pérdida del injerto por pancreatitis se produjo en 7 (4,3%) pacientes y la trasplantectomía por pancreatitis del injerto se realizó en 3 pacientes. Al realizar el análisis comparativo no se hallaron diferencias significativas.

TABLA 36. *Pancreatitis, reintervención y pérdida del injerto*

	<b>Muestra</b>	<b>Hemodiálisis</b>	<b>Diálisis peritoneal</b>	<b>p</b>
<b>Pancreatitis del injerto</b>	44 (27%)	29 (29,9%)	15 (22,7%)	0,31
<b>Reintervención por pancreatitis</b>	8 (4,9%)	4 (4,1%)	4 (6,1%)	0,71
<b>Pérdida del injerto por pancreatitis</b>	7 (4,3%)	5 (5,1%)	2 (3%)	0,70

#### 4.1.6.5. Hemorragia

En el posoperatorio inmediato 31 enfermos (18,9%) presentaron hemorragias. Los pacientes que precisaron una reintervención por este motivo fueron 19 (11,6%), precisándose una trasplantectomía para el control de la misma en 2 pacientes. En la tabla 37 se pueden observar la incidencia de hemorragia y de reintervención por este motivo, así como el análisis comparativo donde no se observan diferencias significativas entre los grupos.

TABLA 37. *Incidencia de hemorragia y reintervención.*

	<b>Muestra</b>	<b>Hemodiálisis</b>	<b>Diálisis peritoneal</b>	<b>p</b>
<b>Hemorragia</b>	31 (18,9%)	21 (21,4%)	9 (15,2%)	0,31
<b>Reintervención por hemorragia</b>	19 (11,6%)	11 (11,2%)	8 (12,1%)	0,86
<b>Pérdida del injerto por hemorragia</b>	2 (1,2%)	1 (1%)	1 (1,5%)	0,77

#### 4.1.6.6. Fístulas duodenales

La existencia de una fístula de la anastomosis exocrina se evidenció en 15 casos. De éstas, 10 correspondían a una anastomosis intestinal y 5 a una anastomosis vesical, en 11 pacientes fue precisa una reintervención quirúrgica debido a la fístula ( $p=0,00$ ). Cuando comparamos el porcentaje de fístula duodenal y su relación con los grupos de estudio, vemos que no existe diferencia significativa. (Tabla 38)

TABLA 38. Fístula duodenal, reintervención y pérdida del injerto

	Muestra	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	p
<b>Fístula</b>	15 (9,1%)	6 (6,1%)	9 (13,6%)	0,10
<b>Reintervención por fístula</b>	11 (6,7%)	4 (4,1%)	7 (10,6%)	0,12
<b>Pérdida del injerto por fístula</b>	3 (1,8%)	2 (2%)	1 (1,5%)	1,0

En 13 (86,7%) pacientes que presentaron una fístula, desarrollaron en el posoperatorio una infección intraabdominal ( $p=0,00$ ). Además, en 8 (72,7%) pacientes se realizó una reintervención precoz ( $p=0,00$ ).

Las fístulas duodenales se localizaron a nivel de la anastomosis en 10 pacientes, el 70 % a nivel de la anastomosis intestinal y el 30% restantes a nivel de la anastomosis duodeno-vesical. En 5 pacientes la localización de la fístula fue a nivel de los extremos del duodeno del injerto, en 4 de estos pacientes la fístula se localizó a nivel del cierre duodenal distal,



practicándose una sutura, conversión a “Y” de Roux. En 1 caso la fístula era del cierre duodenal proximal, tratándose mediante sutura primaria más ileostomía.

En 4 pacientes que presentaron una fístula a nivel de la anastomosis, se resolvió de forma espontánea con tratamiento conservador, precisando con posterioridad en uno de ellos una punción de una colección abdominal y a continuación, una reintervención debido a una perforación yeyunal causada por el catéter de punción. En otro caso se objetivó, en el curso de una reintervención por una trombosis arterial del injerto, que provocó una fístula de la anastomosis, realizándose trasplantectomía. Una paciente en la que en principio se había realizado una derivación vesical, presentó una fístula tras la conversión a una derivación intestinal, localizándose en el extremo proximal del duodeno, requiriendo para su resolución de una ileostomía además de una trasplantectomía. En otro caso en que se objetivó una fístula tras una derivación vesical, correspondía a un injerto con un páncreas anular, realizándose una conversión a una “Y” de Roux y dos nuevas reintervenciones debidas a una perforación duodenal proximal, sobre la que se realizó sutura y parche seroso sobre el duodeno. El otro caso que presentó una fístula duodenal, no fue técnicamente posible de repararla por lo que se realizó una trasplantectomía. Además, un paciente presentó una fístula tardía, dos años después del trasplante, objetivándose una perforación puntiforme a nivel de del extremo distal del duodeno, secundario a una dilatación del duodeno, por lo cual se realizó un cierre primario y una conversión “Y” de Roux.

En la figura 33, se muestra la relación de los pacientes con fístula duodenal y su relación con el injerto pancreático.

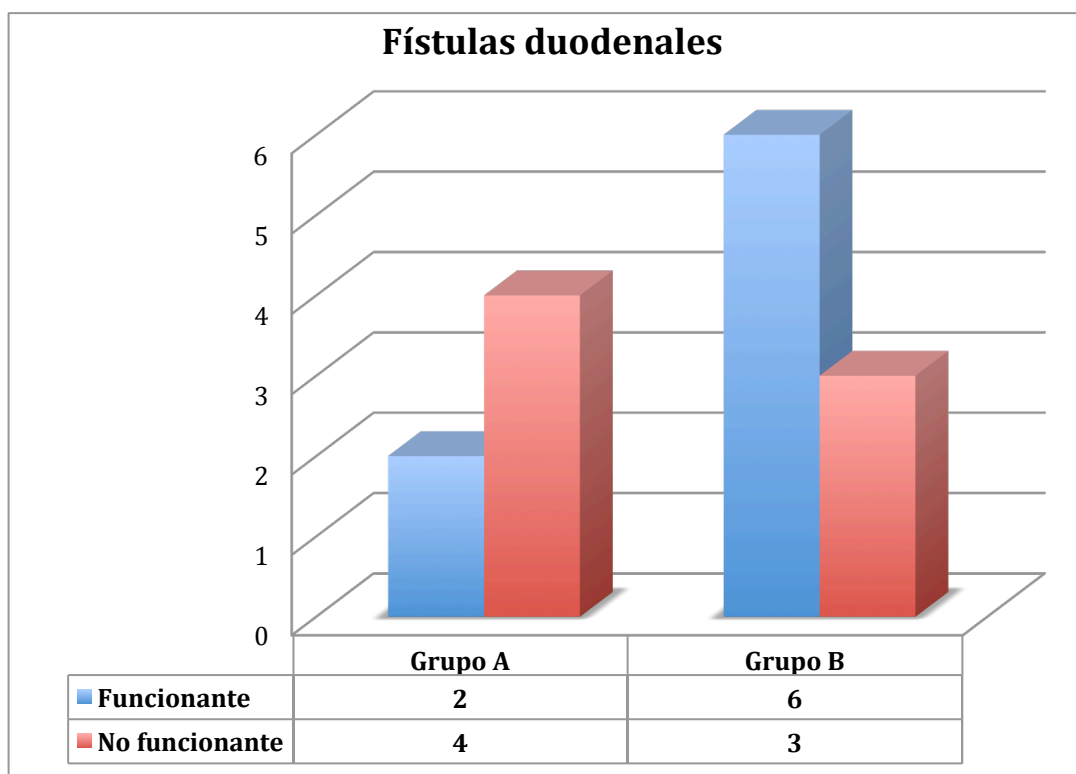


FIGURA 33. Fístulas duodenales y estatus pancreático según grupos

#### 4.1.6.7. Trombosis del injerto pancreático

La trombosis del injerto pancreático se ha presentado en 24 (14,6%) pacientes. Siendo la trombosis venosa, la que se presentó en un mayor porcentaje en 14 (8,5%) casos, no se ha encontrado diferencias significativas cuando lo comparamos entre los grupos de estudio. Del total de pacientes con trombosis del injerto, en 19 (79,2%) de ellos fue necesario una trasplantectomía, estos se realizaron en 14 casos por trombosis venosa y en 5 casos por trombosis arterial ( $p=0,00$ ), mientras que en el 20,8% de los pacientes no fue necesario ( $p=0,00$ ). De los 10 pacientes que presentaron trombosis arterial del injerto, el 70 % de estos fracasaron en el seguimiento (injerto no funcionante), mientras que el 30 % restante presentan un injerto funcionante debido a que tuvieron una trombosis parcial que fue tratado con anticoagulación. En el análisis comparativo entre los grupos no hubo diferencia significativa. (Tabla 39)

TABLA 39. Trombosis, reintervención y pérdida del injerto

	Muestra	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	p
<b>Trombosis</b>	24 (14,6%)	14 (14,3%)	10 (15,2%)	0,87
<b>Venosa</b>	14 (8,5%)	8 (8,2%)	6 (9,1%)	0,83
<b>Arterial</b>	10 (6,1%)	6 (6,1%)	4 (6,1%)	0,98
<b>Reintervención por trombosis</b>	19 (11,6%)	11 (11,2%)	8 (12,1%)	0,86
<b>Pérdida del injerto por trombosis</b>	21 (12,8%)	12 (12,2%)	9 (13,6%)	0,79

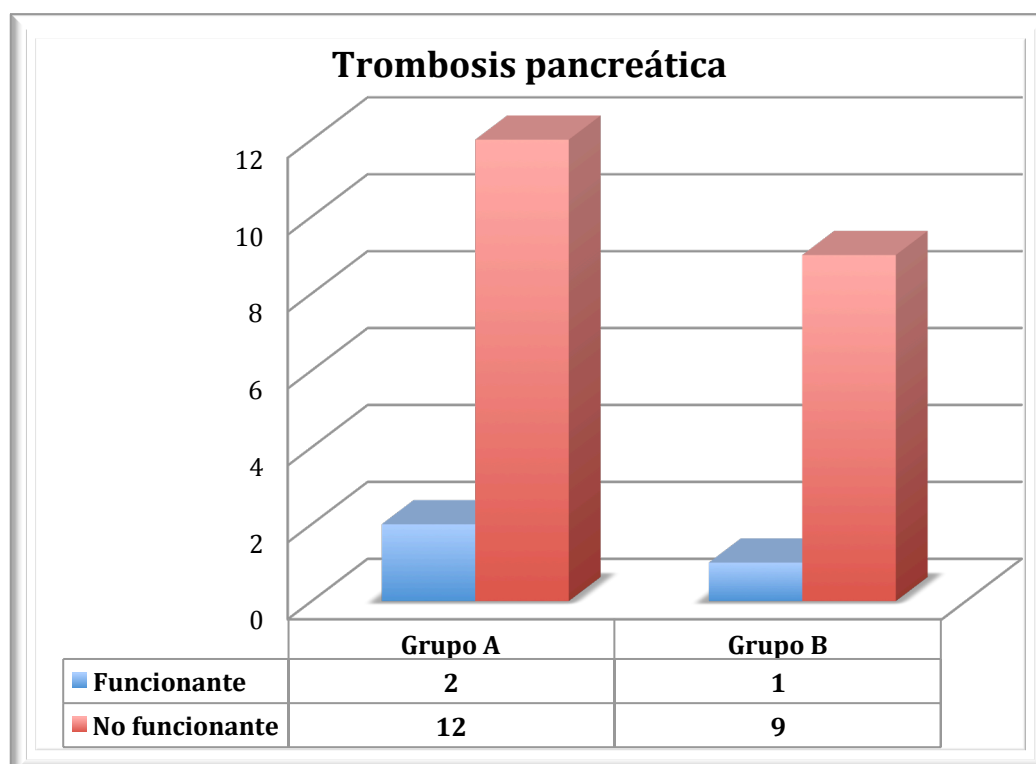


FIGURA 34. Estatus pancreático según grupos en las trombosis del injerto

En la figura 34, comparamos los casos de trombosis del injerto pancreático, distribuidos según los grupos de estudio, el 85 % de los casos del grupo A son injertos no funcionantes y 90 % en el B, sin encontrar asociación estadísticamente significativa.

#### 4.1.6.8. Rechazo

En los 3 primeros trasplantes realizados en nuestro Hospital se usó la ciclosporina A como anticalcineurínico. Los 3 pacientes presentaron al menos un episodio de rechazo agudo renal, sin pancreático asociado; 2 de los injertos pancreáticos funcionaron correctamente hasta el éxitus del paciente y el tercero se perdió a causa de una trombosis venosa del injerto. En 18 pacientes se produjo al menos un episodio de rechazo agudo pancreático (11%), 12 de ellos en el grupo de hemodiálisis. Sólo en 1 caso se observó la evolución a rechazo crónico, perdiéndose el páncreas por este motivo. No hubo diferencia significativa entre los grupos al comparar la tasa de rechazo y la pérdida de injertos. (Tabla 40)

TABLA 40. Rechazo del injerto pancreático y renal

	Muestra	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	p
<b>Rechazo agudo páncreas</b>	18 (11%)	12 (12,4%)	6 (9,1%)	0,51
<b>Pérdida por Rechazo</b>	13 (8,2%)	8 (8,2%)	5 (7,6%)	0,89
<b>Rechazo agudo riñón</b>	32 (19,6%)	21 (21,6%)	11 (16,7%)	0,43

#### 4.1.6.9. Reintervención por obstrucción y evisceración

En la tabla 41 podemos observar el numero de casos que requirió una reintervención quirúrgica, ya sea por obstrucción intestinal o por evisceración. No existió pérdida de injertos por estas causas, tampoco hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos de estudio.

TABLA 41. *Reintervención por obstrucción y evisceración abdominal*

	<b>Muestra</b>	<b>Hemodiálisis</b>	<b>Diálisis peritoneal</b>	<b>p</b>
<b>Obstrucción</b>	7 (4,3%)	6 (3,1%)	1 (1,5%)	0,24
<b>Evisceración</b>	3 (1,8%)	0 (0%)	3 (4,5%)	0,63

#### 4.1.6.10. Reingresos y pérdida de injertos

TABLA 42. *Reingresos y pérdida de injertos.*

	<b>Muestra</b>	<b>Hemodiálisis</b>	<b>Diálisis peritoneal</b>	<b>p</b>
<b>Reingresos</b>	75 (46,9%)	43 (45,3%)	32 (49,2%)	0,62
<b>Pérdida riñón</b>	22 (14,3%)	14 (14,3%)	8 (12,1%)	0,69
<b>Pérdida páncreas</b>	52 (31,7%)	31 (31,6%)	21 (31,8%)	0,98

En 75 (46,9%) de los casos, se requirió uno o más re-ingresos, sea por problemas médicos relacionados o no con el trasplante. En la tabla 42, se muestra el estatus del injerto pancreático, renal y su relación con los grupos de estudio.

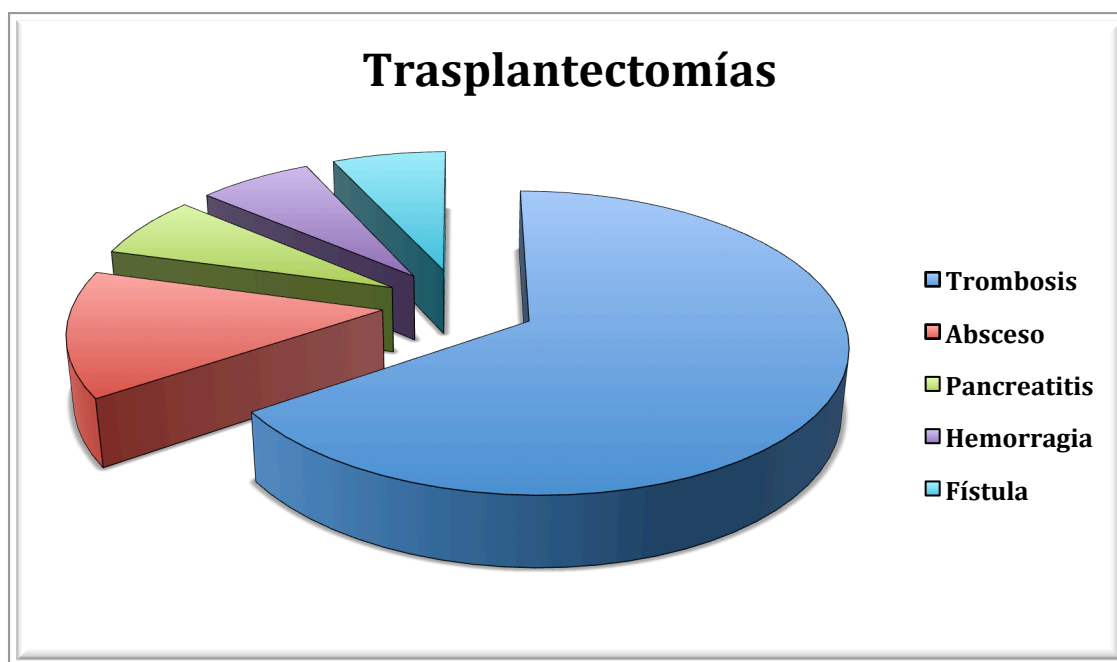
#### 4.1.6.11. Retrasplante, trasplantectomía y éxitus

En la tabla 43, se observa la incidencia de retrasplante, trasplantectomía y éxitus, no observándose diferencias significativas entre los grupos de estudio.

TABLA 43. Retrasplante, trasplantectomía y éxitus del paciente

	Muestra	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	p
<b>Retrasplante</b>	8 (4,9%)	4 (4,1%)	4 (6,1%)	0,57
<b>Trasplantectomía</b>	29 (17,7%)	16 (16,3%)	13 (19,7%)	0,57
<b>Éxitus</b>	16 (9,8%)	9 (9,2%)	7 (10,6%)	0,88

En la figura 35 se puede observar las diferentes causas de trasplantectomías, identificando a la trombosis del injerto como la principal causa, presentándose en 19 (65,5%) pacientes, seguida del absceso intra-abdominal en 4 (13,8%) pacientes. Otras causas de trasplantectomías fueron la hemorragia, la fistula intestinal y la pancreatitis del injerto presentándose cada una de ellas en 2 (1,9%) pacientes. No hubo diferencias significativas cuando lo comparamos entre los grupos de estudio.

FIGURA 35. *Causas de trasplantectomías*

En la tabla 44 mostramos las causas de éxitus de los pacientes, identificando a la sepsis posquirúrgica como la principal causa de muerte, seguido de los problemas cardiovasculares. De los pacientes que fallecieron por causas cardiacas, dos de ellos fueron por un cuadro de infarto agudo de miocardio, otro paciente falleció a causa de un cuadro de taquicardia supraventricular al mes del trasplante, un paciente presentó en el segundo día posoperatorio un cuadro de hipotensión y bradicardia falleciendo de un cor pulmonale. Además, un paciente presentó un cuadro de colitis derecha con posterior perforación del colon y shock séptico, hallándose como la causa de la muerte una tuberculosis intestinal. Otro paciente, presentó un cuadro de pancreatitis del injerto y hemorragia a nivel de la anastomosis vascular, realizándose hasta 3 intervenciones quirúrgicas, sin embargo el paciente falleció debido al sangrado. No se ha encontrado diferencias significativas entre los grupos de estudio.

TABLA 44. *Causas de éxitus*

	<b>Muestra n (%)</b>
<b>Sepsis posquirúrgico</b>	6 (3,7%)
<b>Cardio-vasculares</b>	6 (3,7%)
<b>Mucormicosis</b>	1 (0,6%)
<b>TBC abdominal</b>	1 (0,6%)
<b>Hemorragia posquirúrgica</b>	1 (0,6%)
<b>Adenocarcinoma de pulmón</b>	1 (0,6%)

#### 4.1.6.12. Mortalidad postrasplante pancreático

El tiempo transcurrido entre el trasplante y el éxitus se refleja en la tabla 45. El grupo de hemodiálisis presentó un mayor tiempo entre el trasplante y el éxitus, aunque sin demostrar diferencias significativas.

TABLA 45. *Tiempo entre el trasplante y el éxitus en los dos grupos*

	<b>Muestra</b>	<b>Hemodiálisis</b>	<b>Diálisis peritoneal</b>	<b>p</b>
<b>Tiempo trasplante-éxitus (meses)</b>	38,13 ± 55,30	46,32 ± 62,40	27,61 ± 47,18	0,52



#### 4.1.6.13. Intervenciones quirúrgicas postrasplante

Durante el seguimiento y tras el posoperatorio, 32 pacientes (19,5%) requirieron al menos de una intervención quirúrgica.

En la tabla 46 se pueden observar las complicaciones postrasplante a largo plazo que precisaron reintervención, como son la litiasis vesical y la estenosis uretral en casos de derivación vesical. Además se intervinieron 2 pacientes por eventración laparotómica y 7 por obstrucción intestinal debida a adherencias posquirúrgicas.

TABLA 46. Intervenciones quirúrgicas postrasplante.

	Muestra	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal
<b>Obstrucción intestinal</b>	7 (21,9%)	6 (18,8%)	1 (3,1%)
<b>Litotricia vesical</b>	5 (15,6%)	3 (9,4%)	2 (6,3%)
<b>Estenosis uretral</b>	1 (3,1%)	1 (3,1%)	0 (0%)
<b>Eventroplastia</b>	2 (6,3%)	2 (6,3%)	0 (0%)

Además de las intervenciones propias de la evolución de la diabetes, una paciente precisó de una colectomía total por un estreñimiento refractario al tratamiento médico con megacolon asociado. Las colecistectomías se realizaron por cuadros clínicos compatibles con cólicos biliares por colelitiasis, asociándose en un paciente una colecistitis aguda. Un paciente presentó un nódulo tiroideo que precisó de una hemitiroidectomía y otro tenía una hiperplasia adenomatosa a nivel de la glándula paratiroides que se intervino realizándose una

paratiroidectomía. Además se realizó una resección pulmonar atípica por un adenocarcinoma de pulmón y una maxilectomía por presencia de un mucor maxilar. (Tabla 47)

TABLA 47. Intervenciones quirúrgicas durante el seguimiento.

	<b>Muestra</b>	<b>Hemodiálisis</b>	<b>Diálisis peritoneal</b>
<b>Colecistectomía</b>	6 (18,8%)	5 (15,6%)	1 (3,1%)
<b>Amputaciones distales</b>	4 (12,5%)	2 (6,3%)	2 (6,3%)
<b>Hernioplastia</b>	1 (3,1%)	1 (3,1%)	0 (0%)
<b>Paratiroidectomía</b>	1 (3,1%)	1 (3,1%)	0 (0%)
<b>Hemitiroidectomía</b>	1 (3,1%)	0 (0%)	1 (3,1%)
<b>Resección pulmonar</b>	1 (3,1%)	1 (3,1%)	0 (0%)
<b>Maxilectomía</b>	1 (3,1%)	0 (0%)	1 (3,1%)
<b>Bypass vascular</b>	1 (3,1%)	1 (3,1%)	0 (0%)
<b>Colectomía total</b>	1(3,1%)	1 (3,1%)	0 (0%)
<b>Catarata</b>	1 (3,1%)	1 (3,1%)	0 (0%)

#### 4.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Tras un seguimiento medio global del paciente de  $82,7 \pm 50,7$  (0,3-206) meses, tuvieron lugar 16 (9,8%) éxitos.

La supervivencia global del paciente fue del 90,2%, mientras que la supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años fue del 95,1%, 92,4% y 92,4%, respectivamente (figura 36).

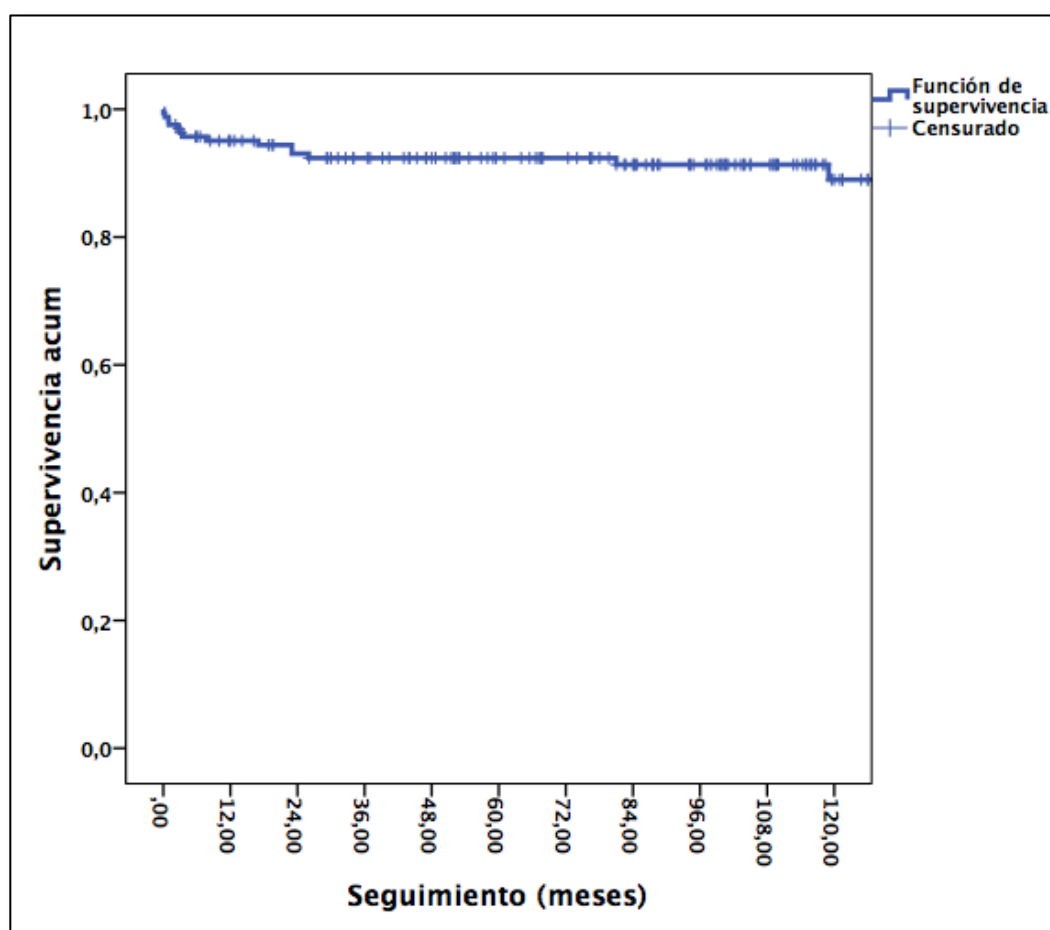


FIGURA 36. Supervivencia global del paciente

Por otro lado, el seguimiento medio global del injerto fue de  $63 \pm 53,8$  (0,3-196,5) meses, con una pérdida de 52 (31,7%) injertos durante el seguimiento.

La supervivencia global del injerto fue del 68,3%, mientras que la supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años fue del 79,5%, 76% y 69,5%, respectivamente (figura 37).

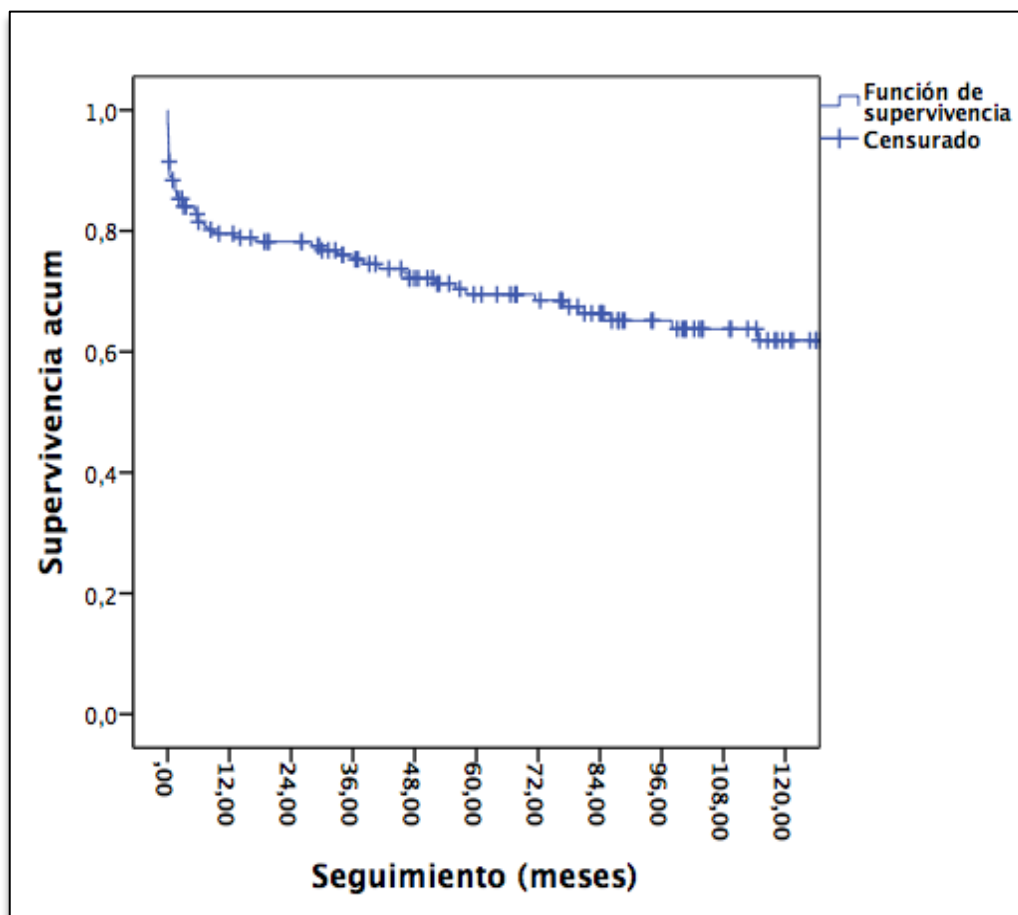


FIGURA 37. Supervivencia global del injerto pancreático

Atendiendo por separado a ambos grupos de estudio, el seguimiento medio del paciente fue de  $85,9 \pm 48,38$  (0,3-196,5) meses en el grupo A y de  $78 \pm 53,92$  (0,93-206) meses en el grupo B; y el seguimiento medio del injerto fue de  $67,5 \pm 54,1$  meses (0,3-196,5) en el grupo A y de  $56,4 \pm 47,5$  meses (0,3-192) en el grupo B. En ninguno de los análisis comparativos las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas.

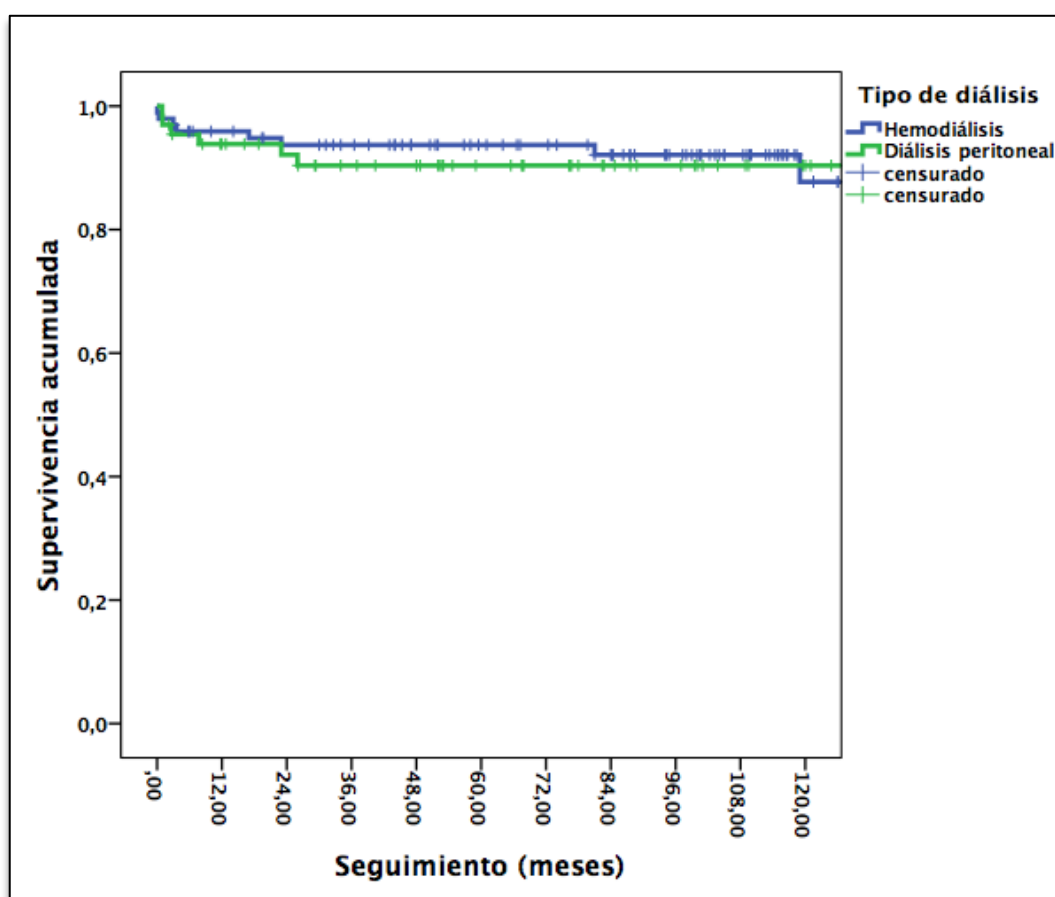


FIGURA 38. Supervivencia del paciente según el grupo de estudio

TABLA 48. Supervivencia actuarial del paciente.

	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	p
<b>1 año</b>	95,9%	93,9%	
<b>3 años</b>	93,7%	90,4%	0,80
<b>5 años</b>	90,4%	90,4%	

En las figuras 39 y 40 se pueden apreciar las curvas de supervivencia de los dos grupos de estudio tanto para el paciente como para la del injerto.

En cuanto a la supervivencia del injerto, atendiendo por separado ambos grupos de estudio, la global fue del 68,4% en el grupo A y del 68,2% en el grupo B.

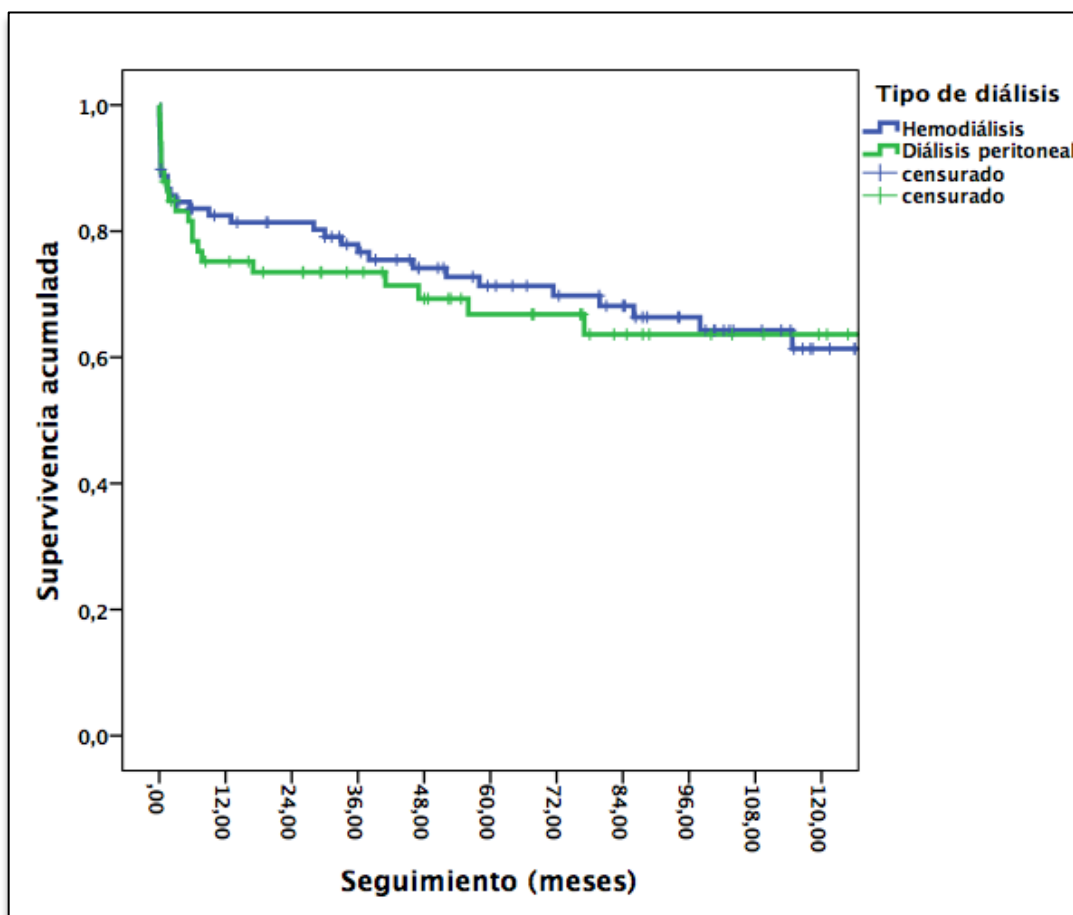


FIGURA 39. Supervivencia del injerto pancreático según el grupo de estudio

TABLA 49. Supervivencia actuarial del injerto pancreático

	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	p
<b>1 año</b>	82,5%	75,2%	
<b>3 años</b>	77,9%	73,5%	0,75
<b>5 años</b>	68,1%	66,8%	

### **4.3. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE MEDIANTE UN MODELO AJUSTADO DE REGRESIÓN DE COX**

Cuando comparamos la supervivencia del paciente en relación con el tipo de diálisis pre-trasplante, observamos que no existe diferencias significativas. La variable diálisis (diálisis peritoneal frente a hemodiálisis) presenta un HR de 0,88 con un intervalo de confianza al 95% (0,32-2,37) y un valor de  $p=0,80$ .

Mediante la aplicación de un modelo de regresión de *Cox*, en función de la supervivencia del paciente, hemos analizado todas aquellas variables en las que hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas durante el análisis bivalente y aquellas que, aún sin encontrar diferencias significativas, consideramos que son relevantes a la hora de analizar su impacto sobre la supervivencia del paciente, ajustando cada una de ellas a la variable diálisis, para de esta forma obtener un HR y determinar el impacto de las diferentes variables estudiadas en la supervivencia del paciente.

#### **4.3.1. CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE**

En la tabla 50, se muestran los resultados del análisis multivariante de las variables del donante con respecto a la supervivencia del paciente.

Analizando la variable diálisis peritoneal ajustada por las distintas características de los donantes, se observa que el hazard ratio (HR) de la variable diálisis no sufre grandes cambios. En ningún caso se observan cambios en la magnitud del efecto, apreciando que el HR ajustado de las variables del donante se encuentra entre 1-2,2 y no presenta un valor de  $p$  estadísticamente significativo. La variable parada cardíaca presenta un HR de 2,2 aunque con una  $p$  no significativa. Con estos datos podemos decir que las variables del donante no modifican ni alteran la supervivencia del paciente en función del tipo de diálisis.

TABLA 50. *Modelo de regresión de la supervivencia del paciente ajustado por la variable diálisis con cada una de las variables del donante.*

	HR ajustado	IC (95%)	p
<b>IMC</b>	1,02	(0,85-1,21)	0,81
<b>Causa de éxitus</b>	1,11	(0,66-1,88)	0,67
<b>Parada cardíaca</b>	2,21	(0,28-16,95)	0,44
<b>Noradrenalina</b>	1,83	(0,62-5,35)	0,27
<b>Desmopresina</b>	1,37	(0,50-3,80)	0,53
<b>Transfusión hemoderivados</b>	0,99	(0,31-3,20)	0,99
<b>Estancia UCI</b>	1,001	(0,98-1,01)	0,84

#### 4.3.2. CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR

TABLA 51. *Modelo de regresión de la supervivencia del paciente ajustado por la variable diálisis y cada una de las características del receptor.*

	HR ajustado	IC (95%)	p
<b>Sexo</b>	0,62	(0,21-1,82)	0,39
<b>IMC</b>	0,91	(0,77-1,07)	0,26
<b>Tiempo DM</b>	1,049	(0,98-1,11)	0,15
<b>HTA</b>	1,90	(0,42-8,56)	0,39
<b>Cardiopatía</b>	1,38	(0,44-4,32)	0,57
<b>Creatinina</b>	0,89	(0,71-1,11)	0,32
<b>Hb</b>	0,78	(0,54-1,11)	0,17

De todas las características del receptor analizadas en el análisis de regresión, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas.



### 4.3.3. CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

En la tabla 52 podemos ver los resultados del análisis multivariante con las características del procedimiento quirúrgico analizadas.

TABLA 52. *Modelo de regresión de la supervivencia del paciente ajustado por la variable diálisis y cada una de las características del procedimiento quirúrgico.*

	HR	IC (95%)	p
<b>Derivación venosa</b>	0,85	(0,24-2,97)	0,80
<b>Derivación exocrina</b>	1,92	(0,60-6,14)	0,26
<b>Isquemia caliente páncreatica</b>	0,99	(0,99-1,009)	0,89
<b>Hemorragia</b>	1,38	(0,43-4,35)	0,58

En cuanto a las variables de la cirugía, tras realizar el análisis de regresión ajustado, no hallamos evidencia de que estas variables tuvieran algún impacto sobre la supervivencia del injerto.

### 4.3.4. MANEJO Y EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE

Finalmente, de las variables analizadas con respecto al manejo y la evolución después del trasplante, la fístula pancreática, la trasplantectomía, la reintervención por fístula, reintervención por pancreatitis, reintervención por absceso, la pérdida por hemorragia y la pérdida por absceso se relacionaron con una menor supervivencia del paciente.

TABLA 53. *Modelo de regresión de la supervivencia del paciente ajustado por la variable diálisis y cada una de las variables de la evolución postrasplante.*

	HR	IC (95%)	p
<b>Fístula anastomótica</b>	3,56	(1,11-11,38)	<b>0,03</b>
<b>Infección por CMV</b>	2,50	(0,85-7,29)	0,09
<b>Trasplantectomía</b>	3,38	(1,41-10,38)	<b>0,00</b>
<b>Reintervención quirúrgica</b>	3,74	(1,32-10,52)	<b>0,01</b>
<b>Pérdida por hemorragia</b>	9,12	(1,17-71,17)	<b>0,03</b>
<b>Pérdida por absceso</b>	5,37	(1,47-19,57)	<b>0,01</b>
<b>Reintervención por fístula</b>	4,66	(1,41-15,45)	<b>0,01</b>
<b>Reintervención por pancreatitis</b>	4,01	(0,88-18,22)	0,07
<b>Reintervención por absceso</b>	4,73	(1,65-13,55)	<b>0,00</b>

#### 4.3.5. MODELO MULTIVARIABLE DE REGRESIÓN DE COX

Utilizando los resultados de la regresión de Cox y tomando únicamente las variables en las que el valor de p fue estadísticamente significativo, hemos realizado un modelo multivariable para identificar cuáles de las variables analizadas fueron factores predictores de pérdida del injerto independientes del resto de los parámetros evaluados. La variable diálisis es el único parámetro no subsidiario de modificación a la hora de realizar los emparejamientos, entrando por lo tanto dentro del análisis las siguientes variables:

- Fístula pancreática
- Trasplantectomía
- Pérdida por absceso
- Pérdida por hemorragia
- Reintervenciones quirúrgicas
- Reintervención por absceso

- Reintervención por trombosis
- Reintervención por pancreatitis

En la tabla 54, quedan reflejadas únicamente aquellas variables que mantuvieron la significación estadística después de aplicar el modelo diseñado.

TABLA 54. *Modelo multivariable para la supervivencia del paciente mediante regresión de Cox*

	HR	IC (95%)	p
<i><b>Diálisis peritoneal / Hemodiálisis</b></i>	1,03	(0,37-2,80)	0,95
<b>Trasplantectomía</b>	2,64	(0,88-7,84)	0,080
<b>Reintervención por absceso</b>	3,21	(1,03-10,06)	<b>0,044</b>

De todos los parámetros analizados en el estudio bivariable entre los que obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio, podemos concluir que las únicas que tuvieron un impacto directo en la supervivencia del paciente fueron las expuestas en la tabla anterior. Los parámetros obtenidos se consideraron un factor de riesgo para una peor supervivencia del paciente. La variable trasplantectomía tiene un HR de 2,64, aunque no tiene significación estadística. Por lo tanto, la única variable que influye en la supervivencia del paciente, independiente del tipo de diálisis es la reintervención por absceso con un HR de 3,2 y una p de 0,04. El tipo de diálisis previa al trasplante, no influye en la supervivencia del paciente.

#### **4.4. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO PANCREÁTICO MEDIANTE UN MODELO AJUSTADO DE REGRESIÓN DE COX**

Cuando analizamos la supervivencia del injerto pancreático en relación con el tipo de diálisis pre-trasplante, observamos que no existe diferencias significativas. La variable diálisis (peritoneal frente a hemodiálisis) presenta un HR de 0,91 con un intervalo de confianza al 95% (0,52-1,59) y un valor de  $p=0,75$ .

Mediante la aplicación de un modelo de regresión de *Cox*, en función de la supervivencia del injerto, hemos analizado todas aquellas variables en las que hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas durante el análisis bivalente y aquellas que, aún sin encontrar diferencias significativas, consideramos que son relevantes a la hora de analizar su impacto sobre la supervivencia del injerto pancreático, ajustando cada una de ellas a la variable diálisis, para de esta forma obtener un HR y determinar el impacto de las diferentes variables estudiadas en la supervivencia del injerto pancreático

Aquellas variables con un error estándar elevado en el análisis fueron descartadas finalmente y no se tuvieron en cuenta en el mismo.

##### **4.4.1. CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE**

Analizando la variable diálisis peritoneal ajustada por las distintas características de los donantes, se observa que el hazard ratio (HR) de la variable diálisis se mantiene alrededor de 0,90. En ningún caso, se observan cambios en la magnitud del efecto, observando que el HR ajustado de las variables del donante se encuentra entre 0,95 -1,78 y no presenta un valor de  $p$  estadísticamente significativo. Con estos datos podemos decir que las variables del donante no modifican ni alteran la supervivencia del injerto pancreático en función del tipo de diálisis.

TABLA 55. *Modelo de regresión de la supervivencia del injerto ajustado por la variable diálisis con cada una de las variables del donante.*

	<b>HR ajustado</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>p</b>
<b>IMC</b>	0,95	(0,86-1,04)	0,29
<b>Éxito</b>	1,23	(0,96-1,57)	0,09
<b>Parada cardíaca</b>	1,78	(0,64-4,9)	0,26
<b>Noradrenalina</b>	1,84	(0,99-3,4)	0,051
<b>Desmopresina</b>	1,30	(0,75-2,27)	0,34
<b>Transfusión hemoderivados</b>	1,007	(0,54-1,87)	0,98
<b>Estancia UCI</b>	1,001	(0,99-1,007)	0,71

En la tabla 55 podemos ver los resultados del análisis multivariante con respecto a la supervivencia del injerto pancreático.

#### 4.4.2. CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR

De todas las características del receptor analizadas en el análisis de regresión, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas. Cuando analizamos la variable HTA ajustada por la variable diálisis, observamos que esta presenta un HR ajustado de 2,32 aunque presenta una p con valor no significativo.

TABLA 56. *Modelo de regresión de la supervivencia del injerto ajustado por la variable diálisis y las características del receptor.*

	<b>HR ajustado</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>	1,16	(0,67-2,01)	0,59
<b>IMC</b>	0,97	(0,89-1,05)	0,52
<b>Tiempo DM</b>	0,99	(0,96-1,03)	0,94
<b>HTA</b>	2,32	(0,98-5,48)	0,054
<b>Cardiopatía</b>	0,87	(0,49-1,55)	0,64
<b>Creatinina</b>	0,87	(0,49-1,05)	0,25
<b>Hb</b>	0,95	(0,79-1,14)	0,60
<b>DM &lt; 30 años</b>	0,94	(0,50-1,77)	0,86

#### 4.4.3. CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

En la tabla 57 podemos ver los resultados del análisis multivariante con las características del procedimiento quirúrgico analizadas.

En cuanto a las variables de la cirugía, tras realizar el análisis de regresión ajustado, no hallamos evidencia de que estas variables tuvieran algún impacto sobre la supervivencia del injerto.

TABLA 57. *Modelo de regresión de la supervivencia del injerto ajustado por la variable diálisis y las características del procedimiento quirúrgico.*

	HR	IC (95%)	p
<b>Derivación venosa</b>	0,53	(0,29-1,0)	0,05
<b>Derivación exocrina</b>	0,62	(0,35-1,07)	0,08
<b>Isquemia caliente páncreatica</b>	0,99	(0,97-1,01)	0,57
<b>Hemorragia</b>	1,22	(0,63-2,39)	0,54

#### 4.4.4. MANEJO Y EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE

Finalmente, de las variables analizadas con respecto al manejo y la evolución después del trasplante, las complicaciones quirúrgicas, los episodios de hiperamilasemia, el rechazo agudo, la trombosis venosa y las reintervenciones se relacionaron con una menor supervivencia del injerto pancreático.

Las variables trombosis venosa del páncreas y la reintervención por trombosis son las que presentan más riesgo de afectar la supervivencia del injerto en función del tipo de diálisis.

TABLA 58. *Modelo de regresión de la supervivencia del injerto ajustado por la variable diálisis y la evolución postrasplante.*

	HR	IC (95%)	p
<b>Episodios de hiperamilasemia</b>	2,7	(1,55-4,90)	<b>0,001</b>
<b>Complicaciones quirúrgicas</b>	6,0	(2,71-13,28)	<b>0,000</b>
<b>Rechazo agudo páncreas</b>	2,22	(1,13-4,34)	<b>0,020</b>
<b>Infecciones</b>	2,32	(18,75-102,43)	<b>0,000</b>
<b>Trombosis páncreas</b>	24,66	(12,15-50,04)	<b>0,000</b>
<b>Trombosis venosa</b>	43,82	(18,75-102,43)	<b>0,000</b>
<b>Trombosis arterial</b>	4,50	(1,85-10,93)	<b>0,001</b>
<b>Reintervención por trombosis</b>	46,92	(20,32-108,34)	<b>0,000</b>
<b>Reintervención por pancreatitis</b>	3,48	(1,47-8,22)	<b>0,004</b>
<b>Reintervención por absceso</b>	2,29	(1,16-4,45)	<b>0,017</b>

#### 4.4.5. MODELO MULTIVARIABLE DE REGRESIÓN DE COX

Utilizando los resultados de la regresión de Cox y tomando únicamente las variables en las que el valor de p fue estadísticamente significativo, hemos realizado un modelo multivariable para identificar cuáles de las variables analizadas fueron factores predictores de pérdida del injerto independientes del resto de los parámetros evaluados. La variable diálisis es el único parámetro no subsidiario de modificación a la hora de realizar los emparejamientos, entrando por lo tanto dentro del análisis las siguientes variables:



- Uso de Noradrenalina en el donante
- Episodios de hiperamilasemia
- Complicaciones quirúrgicas
- Infecciones abdominales
- Reintervenciones quirúrgicas
- Rechazo agudo del páncreas
- Trombosis venosa
- Reintervención por trombosis
- Reintervención por pancreatitis

En la tabla 59 quedan reflejadas únicamente aquellas variables que mantuvieron la significación estadística después de aplicar el modelo diseñado.

TABLA 59. *Modelo multivariable para la supervivencia del injerto mediante regresión de Cox*

	HR	IC (95%)	p
<i>Diálisis peritoneal / Hemodiálisis</i>	<i>1,04</i>	<i>(0,58-1,86)</i>	<i>0,87</i>
<b>Reintervención quirúrgica</b>	<b>2,99</b>	<b>(1,39-6,43)</b>	<b>0,005</b>
<b>Rechazo agudo páncreas</b>	<b>4,66</b>	<b>(2,22-9,73)</b>	<b>0,000</b>
<b>Trombosis venosa páncreas</b>	<b>8,62</b>	<b>(2,51-29,61)</b>	<b>0,001</b>
<b>Reintervención pancreatitis</b>	<b>3,00</b>	<b>(1,11-8,10)</b>	<b>0,03</b>
<b>Reintervención trombosis</b>	<b>16,65</b>	<b>(4,71-58,81)</b>	<b>0,000</b>

De todos los parámetros analizados en el estudio bivariable entre los que obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio, podemos concluir que las únicas que tuvieron un impacto directo en la supervivencia del injerto fueron las expuestas en la tabla anterior. Todos los parámetros obtenidos se consideraron un factor de riesgo para una peor supervivencia del injerto. Los que tuvieron un mayor impacto con un mayor valor de la hazard ratio fueron la reintervención por trombosis, la trombosis venosa pancreática y el rechazo agudo del páncreas. En la primera, el riesgo de pérdida del injerto fue casi 17 veces mayor cuando estaba presente, mientras que en los otros dos parámetros fue 8,6 y 4,6 veces mayor respectivamente. No hubo relación entre el tipo de diálisis previa al trasplante y la supervivencia del injerto pancreático.



## **5. DISCUSIÓN**



## 5. DISCUSIÓN

En la actualidad el trasplante simultáneo de páncreas-riñón es una técnica aceptada de forma generalizada en todo el mundo y que se utiliza para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus asociada a insuficiencia renal terminal <sup>(24-28)</sup>. Con este procedimiento se consigue el estado euglicémico insulino-independiente con normalización de la glucemia, de la hemoglobina glicosilada y de la función renal, asociándose una mejoría de la calidad de vida y de las complicaciones de la diabetes <sup>(40)</sup>. En nuestra serie, se realizaron 171 TPRS, de los cuales 7 pacientes se trasplantaron en estadio pre-diálisis, mientras que los 164 restantes estaban siendo tratados mediante una modalidad de diálisis previa al trasplante.

A pesar de las innovaciones tecnológicas en el tratamiento sustitutivo de los pacientes diabéticos con ERC, existen importantes diferencias en la supervivencia de los pacientes con un TPRS y que previo al trasplante hayan recibido una DP o una HD <sup>(293)</sup>. Posiblemente, la comorbilidad inicial de estos pacientes, la experiencia del centro trasplantador y los factores de confusión para la indicación de la técnica dialítica justifiquen esta controversia. Así, diferencias metodológicas como la ausencia de diseños de estudios prospectivos y el pequeño tamaño muestral en la mayoría de los estudios publicados pudieran sesgar los resultados de supervivencia en estos pacientes <sup>(294)</sup>.

A pesar de todo, en varios estudios se ha demostrado que en los pacientes con ERC, mediante la DP se obtiene una mejor supervivencia que con la HD en el primer y el segundo año de tratamiento dialítico, sobre todo en los pacientes más jóvenes, no diabéticos y con menor comorbilidad, mientras que la HD parece mejor en los pacientes diabéticos de mayor edad y de mayor comorbilidad <sup>(294)</sup>. Sin embargo, en los últimos años se han ido introduciendo cambios en las unidades de DP que podría mejorar o equiparar los resultados de la HD <sup>(294)</sup>. Además, durante las últimas décadas, varios estudios plantean una disyuntiva sobre la posible influencia del tipo de terapia sustitutiva renal en la evolución del trasplante simultáneo de

páncreas-riñón <sup>(293,294)</sup>. En nuestro estudio 66 pacientes recibieron DP y 98 recibieron HD, tratándose en todos los casos de pacientes con DM tipo 1 y ERC.

En principio, los donantes con muerte cerebral son apropiados para la extracción multiorgánica, incluyendo el páncreas, si reúne los criterios según protocolo, a menos que los potenciales donantes sean diabéticos o presenten un traumatismo pancreático <sup>(65)</sup>. Para la realización de este tipo de trasplante es fundamental una correcta selección de los donantes <sup>(75)</sup>. Con respecto a las variables demográficas del donante ideal de páncreas se consideran la donación tras una muerte encefálica, una edad entre 10 y 40 años, un IMC inferior a 27,5 Kg/m<sup>2</sup> y que la causa de muerte encefálica no sea un accidente vascular isquémico <sup>(77,78)</sup>.

Para evaluar las características del donante, el comité asesor europeo de trasplante de páncreas introduce en el 2010 una escala (P-PASS) que predice un adecuado funcionamiento del injerto <sup>(91)</sup>. Aunque la escala fue inicialmente desarrollada para evaluar la posibilidad de aceptar el injerto para el trasplante, varios centros han estudiado si también podría ser útil para predecir una adecuada supervivencia del mismo, demostrando resultados contradictorios dado que no existe asociación estadística entre el uso de esta escala y la supervivencia del injerto a corto y largo plazo <sup>(295)</sup>.

Según la mayoría de los grupos de trasplante de páncreas, se considera que los límites de edad más aceptados estarían entre los 10 y 45 años <sup>(65,75,76)</sup>, edades entre las cuales se ajustan las de nuestros donantes, presentando una mediana de 29 años (se ha expresado en mediana por tratarse de una variable con distribución no normal). Según los últimos datos de la ONT la edad media de los donantes de páncreas durante el 2014 fue de 34,6 años.

Con la escasez de órganos se está ampliando el margen de edad de los donantes hasta los 50-55 años, aunque la utilización de donantes de edad más avanzada supone un factor de riesgo que podría aumentar las complicaciones en el postrasplante (trombosis, pancreatitis, etc), lo que implica un peor funcionamiento y una probable menor supervivencia de los

injertos <sup>(125,168)</sup>. Existen estudios que introducen el término de donantes marginales, considerando dentro de este grupo a los donantes mayores de 45 años <sup>(296,297)</sup>. Por lo tanto, la edad del donante parece ser un factor independiente y no tiene relación con la modalidad de tratamiento renal sustitutivo y la supervivencia del injerto en estos pacientes. En nuestro estudio comparamos la edad de los donantes, entre los mayores y menores de 40 años. El mayor porcentaje de donantes es menor de 40 años (87,2%) y solo 3 donantes tuvieron edades superiores a 45 años. No se observaron diferencias significativas cuando se comparó la edad del donante entre los grupos del estudio. Deboudt et al <sup>(298)</sup> señalan que los injertos procedentes de donantes mayores de 45 años presentan cuatro veces más riesgo de desarrollar una trombosis del injerto. En nuestra serie los injertos perdidos han sido un 47,6% en los donantes mayores de 40 años (10 injertos de 21), frente al 29,4% (42 injertos de 143) en donantes de edad hasta 40 años. De los tres injertos provenientes de donantes mayores de 45 años, se perdió 1 (33,3%). A pesar de esto, no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la supervivencia del injerto y su relación con la edad del donante. Además, la edad del donante no influye a la hora de analizar la supervivencia del injerto y del paciente comparándolo con el tipo de diálisis previa.

Cuando analizamos las causas de éxitus de los donantes, no encontramos diferencias significativas entre los grupos de estudio, ni asociación estadística con la supervivencia del injerto. Los injertos procedentes de los donantes fallecidos por enfermedad cardio-cerebro-vascular presentan una menor supervivencia cuando se comparan con los injertos de donantes fallecidos por causas traumáticas <sup>(168)</sup>, aunque en nuestro estudio esta diferencia significativa no se ha comprobado. El porcentaje de injertos perdidos procedentes de donantes con TCE es un 28,2% (29 injertos de 103), frente al 37,7% (23 injertos de 61) procedentes de donantes por otras causas distintas al TCE. Por otro lado, el porcentaje de injertos perdidos procedentes de donantes fallecidos por ACVA fue el 38,9% (21 injertos de 54). La mayoría de los



fallecimientos por enfermedad cerebro-vascular ocurre en pacientes por encima de los 45 años, sumándose así el factor edad y la enfermedad vascular. A pesar de la edad y de la causa de éxitus, en todos los casos en la valoración del injerto se ha exigido la ausencia de arterioesclerosis y de calcificaciones, ya que estas alteraciones podrían explicar un peor funcionamiento de los injertos e influir en su supervivencia.

La mayor parte de los grupos de trasplante consideran la obesidad del donante como una contraindicación relativa <sup>(295)</sup>, ya que los injertos procedentes de estos pacientes, presentan cierto grado de degeneración grasa que puede repercutir en un aumento de la incidencia de pancreatitis, trombosis e infecciones <sup>(188,299)</sup>. Por otro lado, la escasez de órganos hace que cada vez más se usen injertos procedentes de donantes con cierto grado de obesidad <sup>(299)</sup>. En nuestra experiencia hemos utilizado 50 (30,5%) injertos procedentes de donantes con IMC superior a 25 Kg/m<sup>2</sup>, sin poder demostrar un peor funcionamiento de estos órganos de forma significativa al compararlos con los de donantes que tengan un IMC <25 Kg/m<sup>2</sup>. Tampoco hemos encontrado diferencias en cuanto al porcentaje de trombosis, infecciones ni otras complicaciones. Por otro lado, no hallamos una asociación estadísticamente significativa cuando comparamos el grado de obesidad del donante con el tipo de diálisis pre-trasplante. También hemos utilizado 3 (1,8%) injertos procedentes de donantes con IMC superior a 30 Kg/m<sup>2</sup>, de los cuales uno de ellos presentó pérdida en la función del injerto, aunque no se ha podido demostrar una asociación debido al escaso tamaño muestral.

En ningún caso hemos utilizado injertos de donantes en asistolia, ni controlados ni no controlados. La utilización de estos injertos debe ser muy selectiva, siendo donantes jóvenes, en asistolia controlada, hemodinámicamente estables, con tiempos cortos de isquemia fría y extraídos por equipos con experiencia en realizar estos procedimientos <sup>(94-97)</sup>.

En los casos de inestabilidad hemodinámica del donante con necesidad de una agresiva reposición de fluidos por vía intravenosa se produce edema a nivel de la glándula

pancreática empeorando así la microcirculación de la misma, constituyendo esta circunstancia un factor de riesgo para la trombosis del injerto <sup>(125)</sup> y, por consiguiente, afecta a su funcionamiento y supervivencia. En nuestro estudio, la estancia media en UCI de los donantes fue de 48,9 horas, no habiendo encontrado diferencias significativas entre los dos grupos de estudio, ni tampoco en la existencia de periodos de hipotensión, la presencia de parada cardiaca, el empleo de drogas vasoactivas ni transfusión de hemoderivados. No obstante, todos los donantes se han aceptado de acuerdo con los criterios de estabilidad hemodinámica que hemos descrito anteriormente.

El evento de la muerte cerebral cursa con un deterioro de la autorregulación cardiovascular y graves alteraciones hormonales y electrolíticas <sup>(102)</sup>. Por otro lado, la lesión cerebral se asocia con liberación masiva de citoquinas proinflamatorias y expresión de moléculas de adhesión vascular y tubular en los tejidos, por lo que se ha postulado que la administración de catecolaminas en el donante optimiza el manejo de estos pacientes y podría tener un efecto beneficioso en la función del injerto renal, mientras que su efecto en otros órganos es menos claro <sup>(101,102)</sup>. En nuestro estudio, encontramos que los donantes que recibieron noradrenalina presentaron un mayor porcentaje de injertos pancreáticos funcionantes, con un nivel de asociación estadísticamente significativo, aunque esta asociación no se pudo demostrar en los injertos renales. Cuando comparamos el resto de las variables utilizadas en el mantenimiento hemodinámico de los donantes y el tipo de diálisis previa, no hallamos una asociación estadísticamente significativa. Además, las variables de mantenimiento hemodinámico no han influido en la supervivencia del paciente o del injerto.

Por otro lado, se ha referido en la literatura <sup>(172)</sup> que el empleo de desmopresina en los donantes puede asociarse a un mayor índice de trombosis del injerto. Nosotros no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto al uso de desmopresina en los donantes y el posterior desarrollo de una trombosis del injerto, aunque se puede observar un mayor

porcentaje de trombosis venosa del injerto en aquellos pacientes que recibieron la administración de este fármaco. Tampoco hemos encontrado diferencias significativas entre el uso de desmopresina en el donante, el tipo de diálisis previa y la evolución del injerto pancreático.

En relación con los parámetros analíticos del donante, no hemos detectado diferencias significativas entre ambos grupos de estudio en referencia a la cifra de creatinina de los donantes, el ritmo de diuresis horaria, la cifra de glucemia, amilasa, pH sanguíneo y los factores de la coagulación. Tampoco hemos observado que estas variables influyan sobre la supervivencia del injerto ni del paciente cuando las comparamos entre los grupos de estudio. La hiperglucemia es un hallazgo común en los pacientes con muerte encefálica, ligada a la situación de estrés y la producción de hormonas como esteroides endógenos y catecolaminas, así como a la administración exógena de soluciones glucosadas y ciertos fármacos <sup>(88)</sup>. Actualmente, la hiperglucemia no se considera como una contraindicación absoluta para el trasplante de páncreas, en ausencia de historia de insuficiencia endocrina <sup>(65)</sup>. En nuestra serie, la media de la glucemia sanguínea fue de 145 mg/dl, aunque hubo un paciente con un nivel de 299 mg/dl.

La elevación aislada de los niveles de amilasa plasmática, en ausencia de otras comorbilidades, tampoco constituye una contraindicación para la donación <sup>(87)</sup>. Así, la hiperamilasemia está frecuentemente asociada a donantes fallecidos por traumatismo craneoencefálico, como consecuencia del traumatismo directo sobre las glándulas salivares <sup>(87)</sup>. En nuestro trabajo, hemos encontrado que la mediana de la amilasa sérica fue de 106 UI/L y el 75% de los donantes presentaba niveles de amilasa sérica comprendidos entre 55 y 209 UI/L. Los pacientes que presentaron niveles de amilasa superiores a 210 UI/L estaban relacionados con traumatismos craneoencefálicos.

En ambos grupos se han utilizado injertos procedentes de donantes con alteraciones analíticas fuera de la normalidad de éstos parámetros. Cuando esto ha ocurrido es porque se consideraba que las alteraciones analíticas propias de la situación del donante (motivadas por la posible diabetes insípida, empleo de diuréticos, administración de sueros glucosados, etc.) eran las responsables de las alteraciones de los parámetros de laboratorio.

Uno de los problemas más importantes que se plantean después del trasplante es la prevención y el tratamiento de las infecciones, lo que se ve aumentado con los potentes tratamientos inmunosupresores que interfieren con los mecanismos de defensa del huésped <sup>(158,186)</sup>. El citomegalovirus es el mayor patógeno viral después de un trasplante <sup>(181)</sup> y el riesgo de padecer infección por CMV es mayor en los trasplantados de órganos sólidos que en otra población de inmunosuprimidos, debido a que el órgano trasplantado y las transfusiones sanguíneas son fuentes de transmisión del virus. Se estima que la recepción de un órgano seropositivo aumenta cuatro veces el riesgo de enfermedad por CMV <sup>(199)</sup>. En nuestro estudio el 76,6% de los donantes presentaban una serología CMV (+), aunque no hallamos diferencias entre los grupos de estudio. También se observó que el 77% de los pacientes trasplantados que desarrollaron una infección por CMV tenían una serología CMV (+) en el donante, aunque esta relación no fue significativa.

Las características de los receptores en nuestro estudio fueron similares en ambos grupos en cuanto a edad, índice de masa corporal, años de diabetes y meses de diálisis pretrasplante. Como ya se mencionó anteriormente, la DP presenta mejor supervivencia en pacientes más jóvenes, no diabéticos y con menor comorbilidad; mientras que la HD parece ser mejor en los pacientes diabéticos de mayor edad y de mayor comorbilidad <sup>(294)</sup>. La edad media de los receptores fue de 38,8 años en el grupo de HD y 39,1 años en el de DP, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos. Aunque la mayoría de los grupos recomiendan trasplantar a receptores con edad menor a 50 años, esto debe ser valorado de

forma individualizada. Ablorsu et al <sup>(71)</sup> estudiaron a 135 pacientes trasplantados de páncreas, dividiéndolos en dos grupos en relación con la edad del receptor, poniendo el punto de corte en 50 años y sugirieron que en los receptores mayores de 50 años, la edad cronológica no es un factor de riesgo por sí sola, presentando similar supervivencia a corto plazo, por lo que es factible ampliar con seguridad los límites de edad; sin embargo, es importante realizar un examen médico minucioso, valorar los antecedentes personales, los exámenes auxiliares y la comorbilidad asociada antes de realizar su inclusión en la lista de espera. En otro estudio realizado por Afaneh et al <sup>(300)</sup>, refirieron que los pacientes mayores de 50 años son buenos candidatos para un trasplante de páncreas, presentando una buena supervivencia a corto y largo plazo, sin mayor incidencia de complicaciones quirúrgicas ni infecciosas y con una supervivencia del injerto similar, cuando lo comparan con los pacientes menores de 50 años. En nuestra serie la edad superior a 60 años se considera una contraindicación relativa, aunque este valor no impide un trasplante si no hay otras contraindicaciones. Así, el rango de edad de los receptores de nuestra serie oscila entre 25 y 66 años, con un único trasplante mayor de 60 años que funciona correctamente hasta la actualidad con más de 8 años de seguimiento. No hemos encontrado asociación estadística entre la edad del receptor y el tipo de diálisis previa.

En relación con el sexo del receptor, en nuestra experiencia observamos una distribución similar, representando los varones un 59,8%. Del total de injertos pancreáticos que dejaron de funcionar, observamos que el 58% eran hombres. Por otro lado, hemos apreciado una mayor proporción de mujeres en el grupo que desarrolló una trombosis venosa, aunque no se encontró una asociación estadísticamente significativa. Estos datos coinciden con otros estudios publicados que demuestran que no existe una asociación estadísticamente significativa entre el funcionamiento del injerto pancreático y el sexo del receptor <sup>(177,223)</sup>. Sin embargo, en una serie sobre 163 trasplantes simultáneos de páncreas y de riñón se refleja una diferencia estadísticamente significativa de mayor pérdida precoz del injerto por fallos

técnicos en el sexo femenino <sup>(280)</sup>. Como posibles explicaciones a este hecho se apuntan el menor calibre de los vasos sanguíneos y el efecto trombogénico de los estrógenos <sup>(125,296)</sup>. Posteriormente, Ramessur et al <sup>(301)</sup> en una serie de 118 trasplantes de páncreas, utilizaron un modelo de regresión para determinar los factores predictores que influyen en la trombosis precoz del injerto pancreático no encontrando asociación estadística entre esta y el sexo del receptor. En cuanto al tipo de diálisis previa y su asociación con el sexo del receptor, no hay estudios que demuestren una peor supervivencia del injerto. En nuestra experiencia tampoco encontramos una asociación significativa entre el sexo del receptor y los grupos de estudio.

La prevalencia de la obesidad a nivel mundial ha ido en aumento progresivo durante los últimos años. El IMC elevado es considerado como un factor de riesgo que aumenta la morbilidad en los pacientes posoperados <sup>(187,299)</sup>. En la cirugía de trasplante de riñón e hígado, la obesidad del receptor se asocia también con un aumento en la morbilidad, aunque no se considera como una contraindicación absoluta para el trasplante <sup>(299)</sup>. Del mismo modo, en el trasplante de páncreas, la obesidad está asociada con una mayor incidencia de complicaciones, una mayor dificultad en la técnica quirúrgica, una mortalidad precoz, la pérdida del injerto pancreático y mayor riesgo de desarrollar una nueva diabetes después del trasplante <sup>(299)</sup>. Además de que estos pacientes pueden tener con más frecuencia una diabetes tipo 2. Bedat et al <sup>(302)</sup> refirieron que un IMC elevado tiene un efecto perjudicial sobre la supervivencia a corto plazo tanto para el paciente como para el injerto pancreático. Además la supervivencia libre de insulina también fue menor en los pacientes obesos, por lo que considera que se deberían recomendar terapias alternativas como modificaciones en la conducta o una cirugía bariátrica antes del trasplante pancreático.

Aunque los estudios que valoran el impacto de la obesidad en la mortalidad de los pacientes en diálisis son controvertidos, en general se presupone que la obesidad y sus consecuencias son negativas para su supervivencia <sup>(187,299)</sup>. Así, los pacientes obesos no son

buenos candidatos para una DP, ya que estos tienden a aumentar más el peso real y a ello se agrega el estado de sobrehidratación descrito con esta técnica <sup>(25)</sup>. Además, dado que no existe una adecuada función residual, se llega a situaciones de infradiálisis que pueden afectar su supervivencia <sup>(27)</sup>.

La presencia de sobrepeso en el receptor ( $\text{IMC} > 25 \text{ Kg/m}^2$ ), en el presente estudio, no se ha asociado con un peor funcionamiento de los órganos ni con una mayor incidencia de trombosis, ni infecciones, ni una peor supervivencia del paciente. Deboudt et al <sup>(298)</sup> refirieron que un  $\text{IMC} > 25 \text{ Kg/m}^2$  del receptor presenta seis veces más riesgo de desarrollar una trombosis venosa del injerto. En nuestro estudio observamos que el 25% de los pacientes con un  $\text{IMC} > 25 \text{ Kg/m}^2$  presentaron una trombosis del injerto pancreático, aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa. Tampoco hallamos diferencias entre los grupos de estudio, al igual que entre los pacientes con un  $\text{IMC} > 30 \text{ Kg/m}^2$ .

Existen múltiples estudios <sup>(27,29,40,81,97)</sup> que han demostrado que el trasplante renal preventivo mejora significativamente la supervivencia del injerto y del paciente trasplantado. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tienen que comenzar con la terapia de reemplazo renal mediante el método de la diálisis, debido a que el injerto renal no está disponible de forma inmediata <sup>(24-28)</sup>.

El tiempo de diálisis previo al trasplante puede ser un factor decisivo junto con las comorbilidades de los pacientes, mostrando un impacto sobre los resultados del trasplante <sup>(27,28)</sup>. Sin embargo, los estudios se han centrado principalmente en el trasplante renal, con resultados no concluyentes cuando comparan el tipo de diálisis previa. En nuestro estudio la mediana del tiempo en diálisis previa al trasplante fue de 21 meses, siendo similar en ambos grupos de estudio. Además no hemos encontrado una asociación significativa entre el tiempo de diálisis previa y el desarrollo de complicaciones como trombosis, reintervenciones o infecciones abdominales. Cuando analizamos el tiempo de diálisis tomando como punto de

corte la mediana (21 meses), se observa que el 54% de los páncreas que perdieron su función presentaban un tiempo de diálisis previa mayor o igual a 21 meses, siendo en el grupo de diálisis peritoneal el 62% sin asociación estadísticamente significativa. La trombosis pancreática se presentó en el 54% de los pacientes que tuvieron un mayor tiempo de diálisis y un 70% en el grupo de diálisis peritoneal. La tasa de infecciones también fue mayor en los pacientes que presentaron un mayor tiempo de diálisis, aunque sin una asociación significativa. En el grupo de hemodiálisis se objetivó que el 70% de los pacientes que tuvieron una infección abdominal presentaron un mayor tiempo de diálisis previa ( $p<0,05$ ). Además, la tasa de éxitos fue mayor en los pacientes que presentaron un mayor tiempo de diálisis previa, aunque sin una asociación estadísticamente significativa.

Numerosos estudios <sup>(19,22-26)</sup> han demostrado una relación causa-efecto entre la hiperglucemia y la aparición de microangiopatía, por lo que un mal control glucémico y un tiempo prolongado de evolución de la DM favorecen las alteraciones microvasculares <sup>(24-26)</sup>. Aun así, no todos los pacientes diabéticos desarrollan microangiopatía ni la microcirculación de los diversos órganos se afectan de forma simultánea. El tiempo de evolución de la diabetes es sin duda un factor pronóstico para el desarrollo de estas complicaciones que van deteriorando el organismo hasta llegar a niveles de disfunción orgánica <sup>(7,11,19,22)</sup>. En nuestro estudio, la media del tiempo de diabetes fue de 23,6 meses, no observándose diferencias significativas entre los grupos de estudio. Tampoco encontramos asociación entre el tiempo de evolución de la DM y el desarrollo de pancreatitis, trombosis e infecciones. Por otro lado, en este trabajo también se estudió la dosis de insulina previa al trasplante, sin hallar diferencias significativas entre los grupos de estudio ni con la evolución del injerto ni del paciente.

El momento idóneo para realizar un trasplante de páncreas sería antes de la aparición de las complicaciones de la diabetes. No obstante, debido a lo difícil que resulta predecir



cuándo aparecerán estas complicaciones, la mayoría de los trasplantes se realizan en una fase evolutiva avanzada. En nuestra serie todos los pacientes presentaron una nefropatía en estadio terminal y utilizaban un método de diálisis, además se objetivó retinopatía en el 95,7% y neuropatía en el 73,8% de los pacientes, y no se encontró una diferencia estadística entre los grupos de estudio. También se observaron otras complicaciones propias de la enfermedad, aunque en menor porcentaje, como la gastropatía, dermatopatía y la afectación macrovascular. En estas tampoco se halló una asociación estadística entre los grupos de estudio ni relación con la supervivencia del injerto ni del paciente.

La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de muerte en los pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con diálisis y en los trasplantados <sup>(27,28,32)</sup>. La incidencia de enfermedades cardiovasculares es alta en pacientes en diálisis, con una mortalidad entre 5 y 30 veces mayor que la de la población general. Por otro lado, el seguimiento prolongado de los pacientes con DM tipo 1 ha demostrado un aumento de la mortalidad por causa cardiovascular en comparación con la población general. Hasta pasados los 30 años no se ha detectado un exceso de riesgo coronario en estos pacientes, pero aumenta con rapidez después de los 40 años <sup>(3,7)</sup>. La aparición de nefropatía en los pacientes con DM tipo 1 también se asocia a un aumento considerable en la incidencia de enfermedad coronaria <sup>(22-26)</sup>. En nuestro estudio el porcentaje de patología coronaria fue del 33,7% en los pacientes que recibieron HD y 25,8% en DP, y aunque se observa una mayor tasa en el grupo de HD, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En cuanto al tiempo de evolución de la DM (tomando como punto de corte 30 años) y su relación con la enfermedad coronaria tampoco hemos encontrado una asociación estadística.

La hipertensión arterial aparece con una frecuencia 2-3 veces superior en los diabéticos que en la población general, especialmente en varones menores de 50 años, de raza negra y nivel socioeconómico más bajo <sup>(3,7)</sup>. Esta asociación entre DM e HTA es debida

posiblemente a la situación de insulinoresistencia e hiperinsulinismo presentes en las personas diabéticas y estados de intolerancia a la glucosa <sup>(20)</sup>. Diversos estudios <sup>(17-20)</sup> han demostrado que un control óptimo de la presión arterial en los pacientes diabéticos disminuye el riesgo de enfermedad coronaria y aumenta la supervivencia en este grupo de pacientes. Además, la HD se ha asociado con una aterosclerosis acelerada en los pacientes con ERC, lo cual hace que aumenten los factores de riesgo cardiovasculares en estos pacientes. En nuestro estudio, la incidencia de HTA previa al trasplante fue del 92,7% del total de los pacientes, con una incidencia similar en ambos grupos de estudio.

Una parte fundamental en el TPRS es la adecuada selección del paciente que va a recibir el trasplante. Dentro de los datos de laboratorio recogidos en nuestro estudio tenemos a la cifra de creatinina, glucemia, hemoglobina, electrolitos séricos, proteínas, albúmina, factores de la coagulación, hemoglobina glicosilada y péptido C.

Dado que en este estudio todos los pacientes se encontraban en diálisis, las cifras de creatinina sérica no se pueden usar para valorar la función renal; sin embargo, la creatinina sérica y el índice de creatinina son marcadores válidos y clínicamente útiles del estado nutricional proteico-energético de los pacientes en diálisis <sup>(24,25)</sup>. El nivel de creatinina sérica de los pacientes en diálisis crónica es proporcional a la ingesta proteica y a la masa somática (de músculo esquelético). Por ende, el nivel sérico bajo de creatinina en los pacientes en diálisis crónica sin función renal residual sugiere una reducción de la masa muscular esquelética o una ingesta proteica o ambas. Cuando hay una función renal residual significativa, se debe ser cauteloso en la interpretación de la creatinina sérica como parámetro nutricional, sobre todo en los pacientes en diálisis peritoneal, que son más proclives a mantener la función renal residual por períodos más largos. En nuestro estudio encontramos una creatinina media de 7,4 mg/dl y cuando comparamos la hemodiálisis con la diálisis peritoneal, observamos que los pacientes que recibieron DP presentaron cifras de creatinina

más elevadas ( $p<0,01$ ), aunque esta no influyó en la supervivencia del paciente ni del injerto. Por lo tanto, podemos concluir que la cifra de creatinina sérica previa al TPRS, no afecta a la evolución del injerto pancreático.

La anemia es una complicación frecuente de la ERC y está asociada con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, morbilidad y mortalidad, particularmente en poblaciones de alto riesgo <sup>(24)</sup>. Debido a esto, todo paciente con ERC debe ser evaluado a la búsqueda de anemia y mucho más si está en estudio como candidato a un trasplante simultáneo de páncreas-riñón. La concentración plasmática de hemoglobina media hallada en nuestro estudio fue de 12,4 g/dl, observándose que los pacientes del grupo de hemodiálisis presentaban cifras más altas de hemoglobina en comparación con los pacientes que recibieron diálisis peritoneal ( $p<0,05$ ). No obstante, no hemos encontrado datos en la literatura que justifiquen esta asociación y consideramos que estas diferencias podrían deberse a que los pacientes en diálisis peritoneal se encontraban en estadios más avanzados de la ERC, o que los pacientes en HD hayan recibido transfusiones de hemoderivados previas al trasplante.

Con los demás datos de laboratorio estudiados, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio.

En nuestro estudio los receptores que presentaron una serología CMV (+) fueron el 69,5% y el porcentaje de estatus CMV (donante +/-receptor -) fue de 23,2%, pero en ninguno de los casos se halló una diferencia significativa entre los grupos de estudio. Por otro lado, tampoco hemos encontrado asociación entre la serología CMV del receptor y el desarrollo de enfermedad por CMV. Además, el porcentaje de infección por CMV en la muestra de estudio ha sido del 13,4%, presentándose una mayor incidencia en el grupo de diálisis peritoneal, aunque sin diferencias significativas entre los dos grupos. La incidencia reflejada en la literatura es alrededor del 70% en los receptores de páncreas <sup>(229)</sup>. Esta menor incidencia

reflejada en nuestra serie puede deberse a la profilaxis sistemática frente a la infección por CMV realizada en nuestro centro.

Nosotros hemos utilizado como solución de preservación el Celsior en un 72,6% de los donantes. No obstante, no se encuentra diferencia con ninguno de los dos fluidos (Celsior o Wisconsin) al comparar los grupos de estudio. Estos resultados son superponibles a los referidos en la literatura <sup>(125)</sup> en cuanto a una seguridad similar de ambas soluciones. Hay que tener en cuenta que la solución de Celsior podría ser de referencia para las extracciones multiviscerales, ya que también se puede utilizar para el trasplante cardiaco y pulmonar. En la actualidad, es la solución de preservación que utilizamos preferentemente, sobre todo en base a que la viscosidad y el contenido en potasio es menor que el de la solución de Wisconsin.

El tiempo de isquemia fría de los injertos osciló entre 255 y 790 minutos (4,25- 13,2 horas), sin hallar diferencias significativas entre los dos grupos de estudio, debiendo señalar que 5 injertos tenían un tiempo de isquemia fría por encima de las 12 horas y que funcionan correctamente hasta la actualidad. También hemos comparado el tiempo de isquemia fría de hasta 8 horas en ambos grupos sin observar diferencias significativas, aunque el porcentaje de donantes con tiempo de isquemia fría > 8 horas fue algo mayor en el grupo de trombosis venosa. Tampoco hemos encontrado diferencias en el número de páncreas funcionantes, ni en las pancreatitis del injerto según el tiempo de isquemia fría en estos límites.

En nuestra serie, la derivación entérica se realizó en un 64,6% del total de los pacientes, presentando el grupo de hemodiálisis un mayor porcentaje de la misma (67,3%), frente a un 60,6% en la diálisis peritoneal, sin hallar diferencias significativas. Dado que los pacientes en DP utilizan la membrana peritoneal como filtro durante las sesiones dialíticas, se considera que estos tienen un mayor riesgo de presentar infecciones abdominales, lo cual podría influir en una mayor incidencia de complicaciones y afectar la supervivencia del injerto pancreático. Sin embargo, no hemos encontrado referencias en la literatura, acerca que

de que el tipo de diálisis previa al trasplante pueda influir sobre la anastomosis exocrina. En relación con la pérdida del injerto pancreático, ésta se produjo con una incidencia significativamente mayor en la derivación vesical. Sin embargo, esta diferencia no se mantuvo al comparar los grupos de estudio. Nuestro equipo <sup>(118)</sup> observó un mayor porcentaje de trombosis del injerto en los pacientes con derivación vesical, y además referimos que la asociación entre una anastomosis porto-cava y una derivación entérica puede contribuir a una disminución en la incidencia de trombosis vascular. En la serie actual, con una muestra mayor también hemos confirmado una mayor incidencia de trombosis venosa del injerto pancreático, estadísticamente significativa, en los casos de derivación exocrina a la vejiga urinaria (64,3%), frente a la realizada al intestino (35,7%).

Todos los implantes de nuestra serie se han realizado interponiendo un injerto arterial de íliaca común y sus ramas interna y externa del donante, entre la arteria esplénica y la arteria mesentérica superior del injerto, anastomosando el otro extremo con la arteria iliaca común o externa del receptor. En ningún caso hemos utilizado un patch aórtico de Carrel ni otras anastomosis arteriales que se asocian con un mayor índice de trombosis <sup>(125)</sup>.

Por otro lado, la derivación venosa se ha efectuado mayoritariamente al extremo distal de la vena cava inferior (83,5%), sin utilizar en ningún caso injertos venosos de extensión que podrían favorecer la trombosis venosa del injerto <sup>(87,91)</sup>, tal como lo mencionan Deboudt et al <sup>(298)</sup> que refieren que los pacientes en los que se utilizó una extensión venosa presentaron una mayor incidencia de trombosis del injerto pancreático. En nuestra experiencia, la incidencia de trombosis venosa del injerto ha sido del 22,2% al realizar la derivación a la vena íliaca y del 13,1% al efectuarla a la vena cava inferior, sin alcanzar diferencias significativas. Además, no encontramos asociación estadística entre el tipo de derivación venosa y el método de diálisis previa al trasplante, observándose que en ambos grupos la derivación venosa que se realizó en mayor proporción fue la porto-cava. En relación con la pérdida del injerto

pancreático, observamos que el 51,9% tenían un derivación porto-iliaca, mientras que el 27,7% una derivación porto-cava, encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, esta diferencia no se mantiene cuando se compararon los grupos de estudio.

Además, si seleccionamos sólo los casos en los que hemos realizado la anastomosis venosa con el extremo distal de la vena cava inferior, observamos de forma estadísticamente significativa una mayor incidencia de trombosis venosa al realizar la derivación exocrina a la vejiga urinaria, en comparación con las efectuadas al intestino (16,7% frente al 4%). Este hecho podría estar en relación con una mayor tensión ejercida sobre la anastomosis venosa al asociar la derivación porto-cava con la duodeno-vesical, además del posible efecto del reflujo urinario hacia el injerto pancreático que podría ocasionar una pancreatitis.

La menor incidencia de trombosis al realizar la derivación venosa al extremo distal de la cava inferior se podría explicar por el hecho de ser la vena cava una estructura vascular de doble calibre que la vena iliaca y con una dirección del flujo más favorable <sup>(303)</sup>. En nuestra serie obtuvimos un 14,6% de trombosis del injerto, presentándose en mayor proporción la trombosis venosa. Esta diferencia también se mantuvo al analizar los datos según el tipo de diálisis pre-trasplante, aunque no fue estadísticamente significativo en ninguno de los casos. Además en el 11,6% de los pacientes se realizó una reintervención por trombosis del injerto, llevándose a cabo una transplantectomía en todos los casos de trombosis venosa.

En nuestra experiencia, los pacientes que desarrollaron una trombosis del injerto pancreático fueron 10 (15,2%) en el grupo de DP y 14 (14,3) en HD, sin encontrar diferencias significativas. En los casos que desarrollaron una trombosis venosa, solamente en 1 (7,1%) pudimos demostrar la existencia previa de una pancreatitis del injerto, sin poder concluir que el resto no hubieran presentado este cuadro. En este paciente se había realizado una derivación exocrina a la vejiga urinaria, con un periodo de tiempo desde el trasplante hasta la

trombosis de 43 días, pudiendo existir un componente de reflujo urinario que eventualmente favoreciera la trombosis.

Las complicaciones quirúrgicas tras el trasplante de páncreas son más frecuentes que las del renal <sup>(189)</sup>. Las pérdidas no inmunológicas del injerto varían según los estudios realizados y se encuentran alrededor del 10% y ocurren con mayor frecuencia en el primer semestre del trasplante <sup>(163,166)</sup>. La diálisis peritoneal está asociada con una mayor incidencia de complicaciones quirúrgicas y de infecciones abdominales pre-trasplante. Hay dos alteraciones fundamentales que explican la elevada incidencia de estas infecciones: la comunicación no natural con el exterior a partir de la introducción de un catéter y la incorporación reiterativa de líquidos dentro de la cavidad.

Las infecciones postrasplante son otras de las causas importantes de la morbilidad en estos pacientes, pudiendo además causar el fallecimiento en algunos casos <sup>(162,185)</sup>. Se ha asociado a la DP con una mayor incidencia de infecciones cuando se compara con la HD <sup>(304)</sup>. Neretljak et al <sup>(305)</sup> demostraron que no había diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de infección en los primeros tres meses después del trasplante renal con respecto a la modalidad de diálisis pretrasplante. Nuestra incidencia global de infecciones (71,3%) es similar al reflejado en la literatura <sup>(212,213)</sup>. Aunque fue mayor en el grupo de diálisis peritoneal, no se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos de estudio. En nuestra experiencia fue precisa una reintervención quirúrgica por infección intraabdominal con absceso en el 12,2% de los enfermos, resolviéndose en el resto con drenaje guiado por TAC y antibióticos. En el grupo que recibió una diálisis peritoneal previa fue más frecuente la reintervención por absceso intraabdominal, aunque esta diferencia no fue significativa. Además, es preciso reflejar que se perdieron 7 injertos por absceso intraabdominal, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos de estudio. En el grupo que recibió hemodiálisis previa al trasplante, la infección de la herida quirúrgica, las infecciones

pulmonares y las infecciones del tracto urinario fueron más frecuentes, aunque sin encontrar una diferencia significativa cuando se compara con la diálisis peritoneal. En dos pacientes se diagnosticó una infección por “mucor”, precisando en un caso una resección pulmonar atípica y en otro una maxilectomía. Estos dos pacientes habían presentado 3 episodios de rechazo agudo corticorresistente, requiriendo de una inmunosupresión más potente con anticuerpos.

El catéter peritoneal es considerado un cuerpo extraño que facilita la aparición de infecciones y sirve como reservorio para las bacterias, por lo que la peritonitis continúa siendo una complicación importante de la DP <sup>(36,37)</sup>. Nosotros no hemos observado una diferencia estadísticamente significativa, aunque sí se refleja una tendencia superior a las reintervenciones quirúrgicas, trasplantes y a tener que practicar una trasplantectomía en los pacientes con esta modalidad de diálisis peritoneal previa.

Otra de las complicaciones más serias es la fístula de la anastomosis entérica, produciendo sepsis intestinal que puede comprometer el injerto y aun más la vida del paciente. En los pacientes con DP previa se produce una pérdida constante de proteínas que supone una desventaja frente a la HD, lo que produce una desnutrición progresiva, lo cual puede predisponer al desarrollo de fistulas anastomóticas. La incidencia de fístula duodenal fue del 13,6% (9 casos) en enfermos con diálisis peritoneal y del 6,1% (6 casos) en enfermos con hemodiálisis, sin diferencia significativa entre los grupos. Además, se observó una mayor frecuencia de fistulas duodenales en los pacientes donde se realizó una anastomosis exocrina intestinal, siendo estos resultados superponibles a los publicados en la literatura <sup>(118,119)</sup>. En todos los casos, excepto en 4, fue precisa una reintervención quirúrgica para la corrección de la fístula, debiéndose practicar en un solo caso una trasplantectomía debido a que las condiciones locales fueron desfavorables para el tratamiento conservador. De los 4 casos (26,6%) que se resolvieron sin reintervención quirúrgica, 2 correspondían a una derivación vesical, tratándose mediante la colocación de una sonda de Foley. En los 2 pacientes que



presentaron una fístula de la anastomosis intestinal y fueron tratados de forma conservadora, se optó por esta debido a que estos pacientes no tenían repercusión clínica ni analítica. El porcentaje de tratamiento conservador es similar al observado en la serie de Minnesota, donde el 29% se trataron con este procedimiento <sup>(159)</sup>.

Otro factor de riesgo para el desarrollo de una fístula es la inmunosupresión <sup>(190)</sup>. En nuestro grupo hemos analizado la incidencia de fístulas en función de la inmunosupresión inicial, observando de forma estadísticamente significativa un aumento de la incidencia al utilizar el micofenolato mofetilo en comparación con la azatioprina. El efecto que impide o retrasa la cicatrización <sup>(306)</sup> podría explicar la mayor incidencia de fístulas anastomóticas postrasplante al utilizar el micofenolato mofetilo en fases iniciales. En la mayoría de los casos las fístulas se producen en el cierre lateral del duodeno (proximal o distal) y no en la anastomosis propiamente dicha, ya que la zona de los cierres laterales presenta una peor vascularización. En nuestra serie la fístula duodenal localizada a nivel de los extremos se observó en 4 casos, sin asociación con el tipo de diálisis previa.

La pancreatitis del injerto también se asocia con un mayor riesgo de trombosis <sup>(125,169,190)</sup> al producirse una alteración de la microcirculación de la glándula que puede evolucionar hacia una necrosis y trombosis del implante <sup>(169)</sup>. La asociación entre la pancreatitis y la trombosis puede ser difícil de establecer, ya que en la mayoría de las ocasiones la existencia de una trombosis venosa obliga a realizar la trasplantectomía. En esta situación las alteraciones en el injerto pueden ser debidas tanto a una trombosis venosa de inicio como a una pancreatitis evolucionada, sin poder distinguir en muchas ocasiones cuál ha sido la patología inicial.

La incidencia de pancreatitis del injerto es mayor en los pacientes que han recibido diálisis, especialmente en los tratados con DP. La razón de este aumento de incidencia en la DP no está del todo aclarada. Algunos autores sugieren que las características del líquido

usado durante las DP (acidez, hipertonicidad, concentración de glucosa) pueden tener efectos tóxicos, al igual que los antibióticos intraperitoneales usados en el tratamiento de las peritonitis previas<sup>(42)</sup>.

En nuestra serie, la incidencia de pancreatitis del injerto fue del 27% (44 trasplantes), con unos resultados similares a los reflejados en la literatura<sup>(156,193)</sup>. De ellos, los pacientes que recibieron HD fueron 29 (29,9%) y 15 recibieron DP (22,7%), sin encontrar diferencias entre ambos grupos. Además, la tasa de reintervención por pancreatitis y la pérdida del injerto pancreático también fue similar en ambos grupos.

Según el GETP, refieren que la pancreatitis del injerto precoz que se da dentro de los 3 primeros meses postrasplante y se produce entre un 35% y un 38% de los casos<sup>(163)</sup>. Si analizamos nuestros resultados en función de la derivación exocrina, observamos que nuestra incidencia de pancreatitis del injerto fue significativamente superior ( $p<0,01$ ) en los casos derivados a la vejiga urinaria (46,6%) frente a los casos en que se derivó al intestino (16,2%). La mayor incidencia en los casos derivados a la vejiga se puede explicar por una mayor incidencia de obstrucción del conducto de Wirsung, produciendo reflujo urinario hacia el conducto pancreático<sup>(197)</sup>. No obstante, si excluimos al grupo que presentó una trombosis venosa, las reintervenciones por pancreatitis fueron significativamente más frecuentes en los casos de derivación exocrina intestinal, reflejando la diferencia en la gravedad de este cuadro según la derivación exocrina.

Las complicaciones urológicas las observamos únicamente asociadas a la derivación duodeno-vesical. Se presentaron infecciones del tracto urinario en el 64% de los casos, de forma similar a los datos publicados que oscilan entre 10-96%<sup>(220,222)</sup> y pancreatitis por reflujo en el 46,6%, con una incidencia levemente superior a las reflejadas en algunas series<sup>(220)</sup>. La incidencia de hematuria fue similar y únicamente un paciente desarrolló una uretritis química, siendo esta incidencia superponible a las series publicadas<sup>(205,206)</sup>. También

observamos litiasis vesical como complicación en 5 pacientes que requirieron una litotricia vesical endoscópica para su resolución. Estas complicaciones urológicas obligaron a practicar una conversión de la derivación duodeno-vesical a duodeno-entérica en 11 casos (19% de las derivaciones vesicales), tal como recomiendan otros autores para el control de estas complicaciones <sup>(159,206)</sup>. Aunque la supervivencia de los pacientes tras la conversión ha sido del 100%, en un caso hemos perdido un injerto por una fistula al realizar la derivación duodeno-entérica teniendo que practicar una trasplantectomía. Además, es preciso señalar que una de estas conversiones no fue por complicaciones urológicas, sino por una fistula anastomótica de un injerto con páncreas anular, presentando éste una correcta función durante el seguimiento. El anillo de tejido pancreático alrededor del duodeno podría interferir en el drenaje del mismo, solucionando este inconveniente con la conversión a una derivación duodeno-entérica. No hemos encontrado diferencia entre la HD y la DP con el desarrollo de complicaciones urológicas.

El rechazo agudo del páncreas es 1,5 a 2 veces más frecuente en el trasplante combinado páncreas-riñón que en el trasplante renal aislado <sup>(307)</sup>. Además, este es más tardío y con más frecuencia corticorresistente <sup>(229,231)</sup>. Sin embargo, la pérdida del injerto a causa de un rechazo pancreático es más infrecuente en el caso de un TPRS que en cualquiera de las otras dos modalidades (TPDR y TPA) <sup>(308)</sup>. El rechazo pancreático puede asociarse o no con rechazo del injerto renal y puede ocurrir de forma sincrónica o asincrónica. El rechazo del injerto renal es más frecuente y más grave que el del pancreático, por lo que la monitorización de la creatinina sérica suele usarse para la detección del rechazo de ambos órganos; sin embargo, hasta en un 15% de los casos se produce rechazo del páncreas sin que haya daño del injerto renal <sup>(232)</sup>. No hay estudios que demuestren una asociación entre el uso de una modalidad de diálisis y una mayor incidencia de rechazo.

En nuestra serie no hemos realizado biopsias del injerto para confirmar el diagnóstico de rechazo en ningún caso, debido a las posibles complicaciones, la falta de experiencia en la realización de la biopsia y a la baja tasa de rechazo que presenta este trasplante con la actual terapia inmunosupresora, más potente que hace unos años. Para su diagnóstico nos hemos basado en criterios clínicos y analíticos. En los trasplantes simultáneos de páncreas y de riñón el marcador más utilizado ha sido la cifra de creatinina sérica, ya que el rechazo renal suele preceder al pancreático <sup>(133,232)</sup>. Además, en los trasplantes con derivación vesical utilizamos como marcador la excreción urinaria de amilasa <sup>(224)</sup>, aunque la disminución de la amilasuria no es un marcador específico <sup>(225)</sup>. De forma complementaria, aunque no específica, también hemos valorado la elevación de amilasa y lipasa séricas <sup>(230)</sup>. Por otro lado, ya se ha reflejado en la literatura que la hiperglucemia es un marcador tardío <sup>(231)</sup>, teniéndolo en cuenta nosotros también ante un posible caso de rechazo. Aunque con la ecografía doppler se puede observar algún dato sugerente de rechazo (alteración del flujo arterial y del índice de resistencia) <sup>(174,237)</sup>, esto requiere una dilatada experiencia con dificultades para la visualización del injerto, no habiendo sido utilizado este método en nuestro grupo. En nuestra serie la incidencia global de rechazo agudo del páncreas fue de 12,4% y de 19,6% del injerto renal. Si comparamos la modalidad de diálisis previa, observamos que el grupo de hemodiálisis presenta una mayor incidencia de rechazo agudo de ambos injertos, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa. La pérdida del injerto pancreático por rechazo, de forma global, fue en 13 (8,2%) pacientes, siendo similar en ambos grupos de estudio. Si bien es cierto, que nuestra incidencia ha sido algo inferior a la reflejada en la literatura <sup>(117,261)</sup>, esta quizás se deba a las dificultades, en ocasiones, de establecer un diagnóstico de certeza y por la mejoría de la inmunosupresión.

Las pautas de inmunosupresión en nuestros pacientes solamente han incluido la ciclosporina A en los 3 primeros enfermos, utilizando tacrolimus en el resto. Nosotros no

hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la tasa de trombosis venosa ni otras complicaciones, probablemente por el escaso número de pacientes que han recibido ciclosporina, aunque los datos en la literatura apoyan una mayor incidencia de trombosis en los casos en que se ha utilizado este inhibidor de la calcineurina <sup>(150)</sup>. La timoglobulina y el basiliximab son los anticuerpos mas usados durante la terapia de inducción en el trasplante combinado de páncreas-riñón. Fernandez-Burgos et al <sup>(138)</sup> refirieron que la supervivencia del injerto pancreático no se ve afectada por el tipo de terapia de inducción, aunque cuando se usa la timoglobulina, ésta se asocia inicialmente a una menor tasa de rechazo, pero con el tiempo esta diferencia desaparece. En nuestra serie, en el 97,5% de los casos se utilizó la timoglobulina como terapia de inducción, no encontrándose diferencias significativas cuando comparamos la hemodiálisis y la diálisis peritoneal.

En el seguimiento de los pacientes, comparando entre ambos grupos de estudio, observamos que el grupo de diálisis peritoneal presenta unas cifras más elevadas de glucosa que el grupo de hemodiálisis, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Además, las cifras de aclaramiento de creatinina fueron inferiores en el grupo de diálisis peritoneal, traduciendo un peor funcionamiento renal en estos pacientes, aunque a los 12 meses y en la última revisión, las cifras de aclaramiento fueron similares en ambos grupos de estudio. También es importante reflejar que las pérdidas del injerto renal en ambos grupos, aunque no mostraron diferencias significativas, fueron del 14,3% (14 injertos) en el grupo de hemodiálisis y del 12,1% (8 injertos) en el grupo diálisis peritoneal.

La supervivencia de los pacientes de forma global fue del 90,2%, similar a lo publicado en el Registro Internacional de Trasplante de Páncreas <sup>(117,156)</sup>, y sin diferencias significativas entre nuestros dos grupos de estudio. La supervivencia actuarial de los enfermos de nuestra serie a 1, 3 y 5 años, fue de 95,1%, 92,4% y 92,4%, siendo estos resultados superponibles a otras series publicadas <sup>(257)</sup>. En el grupo de hemodiálisis se observó una

mayor supervivencia tanto global como actuarial frente al grupo de diálisis peritoneal, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años de los pacientes que recibieron hemodiálisis previa fue de 95,9%, 93,7% y 90,4%, respectivamente, frente a 93,9%, 90,4% y 90,4%, respectivamente, en el grupo de los pacientes que recibieron diálisis peritoneal previa.

Las causas de mortalidad más importantes fueron las infecciosas en el 50% de los casos y cardiovasculares en el 29%, estas cifras son similares a las causas de mortalidad reflejadas en otras series <sup>(256)</sup>.

La supervivencia actuarial del injerto pancreático, a 1, 3 y 5 años, ha sido del 79,5%, 76% y 69,5%, respectivamente, siendo estos resultados comparables a los publicados por otros autores <sup>(117,156)</sup>. Al igual que la supervivencia actuarial del paciente, en el grupo de hemodiálisis también se observó una mayor supervivencia actuarial del injerto, siendo a 1, 3 y 5 años del 82,5%, 77,9% y 68,1%, respectivamente, aunque estas diferencias no fueron significativas cuando se compararon con el grupo de diálisis peritoneal, que presentó una supervivencia actuarial del 75,2%, 73,5% y 66,8%, respectivamente durante los mismos periodos. En nuestra casuística, las pérdidas de injerto pancreático han similares en ambos grupos de estudio, observándose un 31,6% en el grupo de hemodiálisis frente a un 31,8% del grupo de diálisis peritoneal.

Las causas de trasplantectomías del injerto pancreático han sido trombosis (65,5%), absceso intraabdominal (13,8%), pancreatitis (1,9%) y hemorragia (1,9%). Por otro lado, en nuestra serie observamos que los pacientes que recibieron diálisis peritoneal previa presentaron una mayor incidencia de trasplantectomías y de retrasplante (19,7% y 6,1%, respectivamente) frente a los de hemodiálisis (16,3% y 4,1%, respectivamente), aunque estas diferencias no fueron significativas.

En el seguimiento a largo plazo 32 pacientes (19,5%) han requerido al menos una nueva intervención quirúrgica. De forma similar al estudio de Stratta et al <sup>(262)</sup>, hemos realizado 6 colecistectomías, 5 litotricias vesicales, 4 amputaciones distales, 2 eventroplastias, 1 intervención por estenosis uretral y 7 reintervenciones por obstrucción intestinal, además de otras intervenciones en casos únicos. En ningún caso hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio.

En los resultados del estudio multivariable hemos obtenido como factores que influyen negativamente en la supervivencia del injerto pancreático, el rechazo agudo del injerto pancreático, la trombosis venosa del injerto y las reintervenciones quirúrgicas en particular por trombosis y pancreatitis. De todas estas variables, la reintervención por trombosis presentaba 17 veces más riesgo de pérdida del injerto pancreático. De la misma forma, la única variable que tuvo un impacto directo en la supervivencia del paciente fue la reintervención por absceso intra-abdominal presentando 3 veces más riesgo de fallecimiento. Además, la trasplantectomía del injerto presentaba un HR de 2,4 sobre la supervivencia del paciente, aunque no se obtuvo un p-valor significativo. Por otro lado en nuestro estudio, no observamos diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia del paciente o del injerto y el tipo de diálisis previa.

## **6. CONCLUSIONES**





## 6. CONCLUSIONES

Del estudio comparativo, uni y multivariable, realizado entre los pacientes trasplantados de páncreas-riñón que recibieron hemodiálisis previa y los que recibieron diálisis peritoneal, se concluye lo siguiente:

1. Con respecto a las *características de los donantes*:
  - a) No se ha demostrado que estas influyan en la supervivencia del injerto ni del paciente cuando se comparan ambas modalidades de diálisis previa. Por otro lado, el uso de noradrenalina en el mantenimiento de los donantes se asocia con una mayor incidencia de injertos funcionantes.
2. Al considerar las *características de los receptores*:
  - a) No existen diferencias significativas entre las variables de los receptores y la supervivencia del injerto y del paciente entre los grupos comparados.
  - b) El tiempo de diabetes mellitus y de diálisis previa al trasplante no influyen sobre la supervivencia del paciente o de injerto.
3. Respecto a la evaluación de los *resultados en el periodo postrasplante*, observamos que:
  - a) La presencia de infecciones se presentó con una mayor incidencia en el grupo de diálisis peritoneal, aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa.
  - b) Los pacientes con infecciones tuvieron un mayor riesgo de pérdida del injerto.
  - c) La causa más frecuente de pérdida del injerto fue la trombosis.

- d) El rechazo agudo del páncreas está asociado con una peor supervivencia del injerto pancreático.
- e) Las reintervenciones quirúrgicas, fueron más frecuentes en el grupo de diálisis peritoneal, aunque sin diferencia significativa, y su presencia estuvo relacionada con una peor supervivencia del injerto pancreático.
- f) La reintervención por absceso intra-abdominal se relacionó con una peor supervivencia del paciente.
- g) La modalidad de diálisis previa al trasplante no influye en la supervivencia del paciente o del injerto.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**



## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2014. *Diabetes Care*. 2014; 37:S14-S80.
2. Wucherpfennig KW, Eisenbarth GS. Type I diabetes. *Nature Immunol*. 2001; 2:767-768.
3. Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, Goday A, Calle-Pascual A, Soriguer F, et al. Prevalencia de obesidad, diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular en Andalucía. Comparación con datos de prevalencia nacionales. *Estudio Diabet.es. Rev Esp Cardiol*. 2014; 67(6):442-448.
4. Gerich JE. The genetic basis of type II diabetes mellitus: Impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocrine Rev*. 1998; 19:491.
5. Berggren EK, Boggess KA, Stuebe AM, Jonsson Funk M. National diabetes data group versus carpenter-coustan criteria to diagnose gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 205(3): 253.e1-7.
6. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013; 100(2):277-279.
7. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55:657-670.
8. Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, Rubio-Calvo E, Sánchez-Oriz E, Salvador-Oliván JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragón, Spain. *Diabetes Care*. 1997; 20:534-536.
9. Delaney MF, Zisman A, Kettyle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000; 29:683-705.

10. Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia in Patients with Diabetes and Renal Disease. *J Clin Med* 2015. 4(5):948-964.
11. Sayin N, Kara N, Pekel G. Ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015; 6(1):92-108.
12. Sinnreich M, Taylor BV, Dyck PJ. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features, and pathophysiological basis. *Neurologist*. 2015; 11(2):63-79.
13. Low PA. Diabetic autonomic neuropathy. *Sem Neurol*. 1996; 16:143-151.
14. Karayannis G, Giamouzis G, Cokkinos DV, Skoulariqis J, Triposkiadis F. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012; 10(6):747-765.
15. Yarandi SS, Srinivasan S. Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions. *Neurogastroenterol Motil*. 2014; 26(5):611-624.
16. Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014; 7:95-105.
17. Teimouri A, Iraj B, Amini M, Hovsepian S. The effect of quality of care on cardiovascular risk factors in newly diagnosed diabetic patients. *Int J Prev Med*. 2014; 5(11):1432-1438.
18. Khafaji HA, Suwaidi. Atypical presentation of acute and chronic coronary artery disease in diabetics. *World J Cardiol*. 2014; 6(8):802-813.
19. Parving HH, Persson F, Rossing P. Microalbuminuria: a parameter that has changed diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015; 107(1):1-8.
20. Nakamura M, Yamazaki O, Shirai A, Horita S, Satoh N, Suzuki M, et al. Preserved Na/HCO<sub>3</sub> cotransporter sensitivity to insulin may promote hypertension in metabolic syndrome. *Kidney Int*. 2015; 87(3):535-542.

21. Rathsman B, Rosfors S, Sjöholm A, Nyström T. Early signs of atherosclerosis are associated with insulin resistance in non- obese adolescent and young adults with type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 11:145.
22. Hägg S, Thom LM, Putaala J, Liebkind R, Harjutsalo V, Forsblom CM, et al. Incidence of stroke according to presence of diabetic nephropathy and severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2013; 36(12):4140-4146.
23. Fioretto P, Mauer M. Reversal of diabetic nephropathy: lessons from pancreas transplantation. *J Nephrol*. 2012; 25(1):13-18.
24. Stein G, Fünfstück R, Schiel R. Diabetes mellitus and dialysis. *Minerva Urol Nefrol*. 2004; 56(3):289-303.
25. García Ramón RJ, Miguel Carrasco A. Diálisis peritoneal en pacientes diabéticos: indicaciones, ventajas y posibles complicaciones. *Av Diabetol*. 2010; 26:242-247.
26. Heaf JG, Lokkegaard H, Madsen M. Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17:112-117.
27. Vonesh EF, Synder JJ, Foley RN, Collins AJ. The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2004; 66:2389-2401.
28. Couchoud C, Bolignano D, Nistor I, Jager K, Heaf J, Heimbürger O, et al. Dialysis modality choice in diabetic patients with end-stage kidney disease: a systematic review of the available evidence. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30(2):310-320



29. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung Ak, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2002; 347(25):2010-2019.
30. Coentrao L, Santos-Araújo C, Dias C, Neto R, Pestana M. Effects of starting hemodialysis with an arteriovenous fistula or central venous catheter compared with peritoneal dialysis: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2012; 13:88.
31. Noordzij M, Jager KJ, Van der Veer SN, Kramar R, Collart F, Heaf JG, et al. Use of vascular access for haemodialysis in Europe: a report from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial transplant.* 2014; 29(10):1956-1964.
32. Nassar GM, Ayus JC. Infectious complications of the hemodialysis access. *Kidney Int.* 2001; 60(1):1-13.
33. Suri RS, Larive B, Sherer S, Eggers P, Gassman J, James SH. Risk of vascular access complications with frequent hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24(3):498-505.
34. Popovich RP, Moncrief JW, Decherd JF, Bomar JB, Pyle WK. The definition of a novel portable / wearable equilibrium peritoneal dialysis technique. *ASAIO Trans.* 1976; 5:64.
35. Moncrief JW, Nolph KD, Rubin J, Popovich RP. Additional experience with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *ASAIO Trans.* 1978; 24:476-483.
36. Rippe Bengt. Peritoneal dialysis. En: Jhonson RJ, Feehally J, Floege J, editores. *Comprehensive clinical nephrology.* Philadelphia: Saunder, elseiver; 2015. 96:1097-1106.
37. Gallieni M, Giordano A, Pinerolo C, Cariatì M. Type of peritoneal dialysis catheter and outcomes. *J Vasc Access.* 2015; 16(Supple 9):68-72.

38. Hagen SM, Lafranca JA, Ijzermans JN, Dor FJ. A systematic review and meta-analysis of the influence of peritoneal dialysis catheter type on complication rate and catheter survival. *Kidney Int.* 2014; 85(4):920-32.
39. Moreiras-Plaza NM. Where we come from and where we are going in terms of peritoneal dialysis: identifying barriers and strategies for the future. *Nefrologia.* 2014; 34(6):756-67.
40. Williams ME, Lacson E, Wang W, Lazarus JM, Hakim R. Glycemic control and extended hemodialysis survival in patients with diabetes mellitus: comparative results of traditional and time-dependent Cox model analyses. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(9):1595-1601.
41. Cotovio P, Rocha A, Rodrigues A. Peritoneal dialysis in diabetics: there is room for more. *Int J nephrol.* 2011; 2011:914849. doi: 10.4061/2011/914849.
42. Vardhan A, Hutchison AJ. Peritoneal Dialysis. En: Gilbert SJ, Weiner DE, editores. National kidney foundation primer on kidney diseases. Philadelphia: Saunders, elseiver; 2014; 520-533.
43. Jiang L, Zeng R, Yang K, Mi DH, Tian JH, Ma B, et al. Tidal versus other forms of peritoneal dialysis for acute kidney injury. *Cochrane database of systematic reviews* 2012, Issue 6. Art. N°: CD 007706.
44. Asghar RB, Bandyopadhyay S, Woywodt A. Intermittent peritoneal dialysis: just enough for some or inadequate altogether?. *Peri Dial Int.* 2012; 32(2):134-136.
45. Nathan DM, Bayless M, Cleary P, Genuth S, Gubitosi-Klug R, Lachin JM, et al. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes.* 2013; 62(12):3976-3986.

46. Montiel-Casado MC, Pérez-Daga JA, Aranda-Narváez JM, Fernández-Burgos I, Sánchez-Pérez B, León-Díaz FJ, et al. Pancreas graft survival in simultaneous pancreas-kidney versus pancreas-after-kidney and pancreas alone transplantations: a single institution experience. *Transplant Proc.* 2013; 45(10):3609-3611.
47. Lehmann R, Pavlicek V, Spinas GA, Weber M. Islet transplantation in type I diabetes mellitus. *Ther Umsch.* 2005; 62(7):481-486.
48. Scharp DW, Lacy PE, Santiago JV, McCullough CS, Weide LG, Falqui L, et al. Insulin independence after islet transplantation into type I diabetic patients. *Diabetes* 1990; 39: 515-518.
49. Scharp DW, Lacy PE, Santiago JV, McCullough CS, Weide LG, Boyle FJ, et al. Results of our first nine intraportal islet allografts in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1991; 34:55-58.
50. Warnock GL, Kneteman NM, Ryan E, Seelis REA, Rabinovitch A, Rajotte RV. Normoglycemia after transplantation of freshly isolated and cryopreserved pancreatic islets in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1991; 34:33-39.
51. Dean PG, Kudva YC, Larson TS, Kremers WK, Stegall MD. Posttransplant diabetes mellitus after pancreas transplantation. *Am J Transplant.* 2008; 8(1):175-82.
52. Hedon E. Greffe sous-cutanée du pancréas. *Archs Physiol Norm Pathol* 1892; 5:617-628.
53. Banting FG, Best CR. The internal secretion of the pancreas. *J Lat Clin Med.* 1922; 7:251-266.

54. Najarian JS, Kjellstrand CM, Simmons RL, Buselmeier TJ, Von Hartitzsch B, Goetz FC. Renal transplantation for diabetic glomerulosclerosis. *Ann Surg.* 1973; 178:477-485.
55. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery.* 1967; 61:827-837.
56. Lillehei RC, Ruiz JO, Aquino C, Goetz F. Transplantation of the pancreas. *Acta Endocrinol.* 1976; 83:303-318.
57. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, et al. Lessons learned from more than 1.000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg.* 2001; 233(4):463-501.
58. Sutherland DE, Goetz FC, Rynasiewicz JJ, Baumgartner D, White DC, Elick BA, et al. Segmental pancreas transplantation from living related and cadaver donors: a clinical experience. *Surgery.* 1981; 90(2):159-169.
59. Gliedman ML, Gold M, Whittaker J, Rifkin H, Soberman R, Freed S, et al. Clinical segmental pancreatic transplantation with ureter-pancreatic duct anastomosis for exocrine drainage. *Surgery.* 1973; 74(2):171-180.
60. Sollinger HW, Cook K, Kamps D. Clinical and experimental experience with pancreaticocystostomy for exocrine pancreatic drainage in pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 1984; 16:749-751.
61. West M, Gruessner AC, Metrakos P, Sutherland DE, Gruessner RW. Conversion from bladder to enteric drainage after pancreaticoduodenal transplantations. *Surgery.* 1998; 124(5):883-893.
62. AO, Shokouh-Amiri H, Grewal HP, Britt LG. A technique for portal pancreatic transplantation with enteric drainage. *Surg Gynecol Obstet.* 1993; 177:417-419.

63. Stratta RJ, Taylor RJ, Bynon JS. Surgical treatment of diabetes mellitus with pancreas transplantation. *Ann Surg.* 1994; 220:809-817.
64. Gruessner AC, Sutherland DE, Gruessner RW. Surgical transplantation in the United States: a review. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010; 15:93-101.
65. Jiménez C, Moreno E, De Andrés A, Morales JM, León M, Lumbreras C, et al. Indicaciones y manejo perioperatorio del trasplante de páncreas. En: Jiménez C, Riaño D, Moreno E, Jabbour N, editores. *Avances en trasplante de órganos abdominales.* Madrid: Cuadecon SL; 1997; 427-440.
66. Gruessner RW, Sutherland DE. Simultaneous kidney and segmental pancreas transplants from living related donors. *Transplantation.* 1996; 61:1265-1268.
67. Farney AC, Choe E, Schweitzer E, Dunkin B, Philosophe B, Colonna J, et al. Simultaneous cadaver pancreas living donor kidney transplantation: a new approach for the type 1 diabetic uremic patient. *Ann Surg.* 2000; 232(5):696-703.
68. Grossi PA, Righi E, Gasperina DD, Donati D, Tozzi M, Mangini M, et al. Report of four simultaneous pancreas-kidney transplants in HIV-positive recipients with favorable outcomes. *Am J Transplant.* 2012; 12(4):1039-1045.
69. White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation. *Lancet.* 2009; 373:1808-1817.
70. Stratta RJ. Mortality after vascularized pancreas transplantation. *Surgery.* 1998; 124(4):823-830.
71. Ablorsu E, Ghazanfar A, Mehra S, Campbell B, Riad H, Pararajasingam R, et al. Outcome of pancreas transplantation in recipient older than 50 years: a single-centre experience. *Transplantation.* 2008; 86(11):1511-1514.

72. Porubsky M, Powelson JA, Selzer DJ, Mujtaba MA, Taber T, Carnes KL, et al. Pancreas transplantation after bariatric surgery. *Clin Transplant*. 2012; 26(1):E1-E6.
73. Documento de consenso sobre trasplante de páncreas e islotes. Organización nacional de trasplantes. Madrid: Aula médica edit; 2005.
74. Ramanathan V, Goral S, Tanriover B, Feurer ID, Kazancioglu R, Shaffer D, et al. Screening asymptomatic diabetic patients for coronary artery disease prior to renal transplantation. *Transplantation*. 2005; 79(10):1453-1458.
75. Sutherland DE, Goetz C, Najarian JS. Pancreas transplantation at the University of Minnesota: donor and recipient selection, operative and postoperative management, and outcome. *Transplant Proc*. 1987; 19:63-74.
76. Perkins JD, Frohnert PP, Service FJ, Wilhelm MP, Keating MR, DiCecco SR, et al. Pancreas transplantation at Mayo: III. Multidisciplinary management. *Mayo Clin Proc*. 1990; 65(4):496-508.
77. Fridell JA, Rogers J, Stratta RJ. The pancreas allograft donor: current status, controversies, and challenges for the future. *Clin Transplant*. 2010; 24:433-439.
78. Boggi U, Del Chiaro M, Signori S, Vistoli F, Amorese G, Croce C, et al. Pancreas transplants from donors aged 45 years or older. *Transplant Proc*. 2005; 37:1265-1267.
79. Krieger NR, Odorico JS, Heisey DM, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Pirsch JD, et al. Underutilization of pancreas donors. *Transplantation*. 2003; 75(8):1271-1276.
80. Andreoni KA, Brayman KL, Guidinger MK, Sommers CM, Sung RS. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant*. 2007; 7(5 Pt 2):1359-1375.

81. Schenker P, Wunsch A, Ertas N, Schaeffer M, Rump LC, Viebahn R, et al. Long-term results after simultaneous pancreas-kidney transplantation using donors aged 45 years or older. *Transplant Proc.* 2008; 40(4):923-926.
82. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE. The Impact of donor obesity on outcomes after cadaver pancreas transplant. *Am J Transplant.* 2004; 4:605-610.
83. Stegall MD, Dean PG, Sung R, Guidinger MK, McBride MA, Sommers C, et al. The rationale for the new deceased donor pancreas allocation schema. *Transplantation.* 2007; 83(9):1156-1161.
84. Schulz T, Schenker P, Flecken M, Kapischke M. Donors with a maximum body weight of 50 Kg for simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2005; 37:1268-1270.
85. Sollinger HW, Stratta RS, Kalayoglu M, Belzer FD. The University of Wisconsin experience in pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 1987; 19(Suppl):48-54.
86. Bowman DL, Atshuler J, Weaver DW. Hyperamylasemia: a result of intracranial bleeding. *Surgery.* 1983; 94:318-323.
87. Hesse UJ, Sutherland DE. Influence of serum amylase and plasma glucose levels in pancreas cadaver donors on graft function in recipients. *Diabetes.* 1989; 38:1-3.
88. Gores PF, Gillingham K, Dunn DL, Mondry-Munns KC, Najarian JL, Sutherland DE. Donor hyperglucemia as a minor risk factor and immunologic variable, as major risk factor for pancreas allograft loss in a multivariate analysis of a single institution's experience. *Ann Surg.* 1992; 215:217-230.

89. Nghiem DD, Cottington EM, Corry RJ. Pancreas donor criteria. *Transplant Proc.* 1988; 20:1007-1009.
90. Akalin E, Ames S, Sehgal V, Murphy B, Bromberg JS. Safety of using hepatitis B virus core antibody or surface antigen-positive donors in kidney or pancreas transplantation. *Clin Transplant.* 2005; 19:364-366.
91. Vinkers MT, Rahmel AO, Slot MC, Smits JM, Schareck WD. How to recognize a suitable pancrea donor: a Eurotransplant study of preprocurement factors. *Transplant Proc.* 2008; 40:1275-1278.
92. Tanaka T, Suzuki Y, Tanioka Y, Sakai T, Kakinoki K, Goto T, et al. Possibility of islet transplantation from a nonheartbeating donor pancreas resuscitated by the two-layer method. *Transplantation.* 2005; 80(6):738-742.
93. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc.* 1995; 27:2893-2894
94. Salvalaggio PR, Davies DB, Fernández LA, Kaufman DB. Outcomes of pancreas transplantation in the United States using cardiac-death donors. *Am J Transplant.* 2006; 6(Pt 1):1059-1065.
95. Muthusamy AS, Mumford L, Hudson A, Fuggle SV, Friend PJ. Pancreas transplantation from donors after circulatory death from the United Kingdom. *Am J Transplant.* 2012; 12:2150-2156.
96. Fernández LA, Di Carlo A, Odorico JS, Levenson GE, Shames BD, Becker YT, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation from donation after cardiac death: successful long-term outcomes. *Ann Surg.* 2005; 242(5):716-723.
97. Qureshi MS, Callaghan CJ, Bradley JA, Watson CJ, Pettigrew GJ. Outcomes of simultaneous pancreas-kidney transplantation from brain-dead and controlled circulatory death donors. *Br J Surg.* 2012; 99:831-838.



98. Reynoso JF, Gruessner CE, Sutherland DE, Gruessner RW. Short- and long-term outcome for living pancreas donors. *J hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010; 17:92-96.
99. Gruessner RW. Living donor pancreas transplantation. En: Gruessner RW, Sutherland DE, editores. *Transplantation of the pancreas.* New York: Springer; 2004. 423-449.
100. Boggi U, Amorese G, Marchetti P, Mosca F. Segmental live donor pancreas transplantation: review and critique of rationale, outcomes, and current recommendations. *Clin Transplant.* 2011; 25:4-12.
101. Novitzky D. Donor management: state of the art. *Transplant Proc.* 1997; 29(8):3773-3775.
102. Wood KE, Becker BN, McCartney JG, D'Alessandro AM, Coursin DB. Care of potential organ donor. *N Engl J Med.* 2004; 351(26):2730-2739.
103. Salim A, Vassiliu P, Velmahos GC, Sava J, Murray JA, Belzberg H, et al. The role of thyroid hormone administration in potential organ donors. *Arch Surg.* 2001; 136(12):1377-1380.
104. Jiménez C, Moreno E, De Andrés A, Morales JM, León M, Lumbreras C, et al. Técnica quirúrgica del trasplante de páncreas. En: *Avances en trasplante de órganos abdominales.* Jiménez C, Riaño D, Moreno E, Jabbour N, editores. Madrid: Cuadecon SL; 1997. 441-453.
105. Marsh CL, Perkins JD, Sutherland DE, Corry RJ, Sterioff S. Combined hepatic and pancreaticoduodenal procurement for transplantation. *Surg Gynecol Obstet.* 1989; 168(3):254-258.

106. Nakazato PZ, Concepción W, Bry W, Limm W, Tokunaga Y, Itasaka H. Total abdominal evisceration: An en bloc technique for abdominal organ harvesting. *Surgery*. 1992; 111(1):37-47.
107. Florack G, Sutherland DE, Heil J, Zweber B, Najarian JS. Long-term preservation of segmental pancreas autografts. *Surgery*. 1982; 92(2):260-269.
108. Viste A, Schlumpf R, Munn S, Heil JE, Condie R, Sutherland DE. 96-hour cold storage preservation of the canine pancreas. *Transplant Proc*. 1990; 22(2):537-538.
109. Menasché P, Pradier F, Grousset C, Peynet J, Mouas C, Bloch G, et al. Improved recovery of heart transplants with a specific kit of preservation solutions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993; 105(2):353-363.
110. Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, Signori S, Croce C, Pietrabissa A, et al. Pancreas preservation with University of Wisconsin and Celsior solutions: a single-center, prospective, randomized pilot study. *Transplantation*. 2004; 77(8):1186-1190.
111. Manrique A, Jiménez C, Herrero ML, Meneu JC, Abradelo M, Moreno A, et al. Pancreas preservation with the University of Wisconsin versus Celsior solutions. *Transplant Proc*. 2006; 38(8):2582-2584.
112. Rogers J, Farney AC, Orlando G, Faroog U, Al-Shraideh Y, Stratta RJ. Pancreas transplantation with portal venous drainage with an emphasis on technical aspects. *Clin Transplant*. 2014; 28:16-26.
113. Havrdova T, Boucek P, Jedinakova T, Lipar K, Kocik M, Skibova J, et al. Portal versus systemic drainage of the pancreatic graft: the effect on glucose metabolism in pancreas and kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2014; 46(6):1910-1912.

114. Bazerbachi F, Selzner M, Marquez MA, Norgate A, Aslani N, McGilvray ID, et al. Portal venous versus systemic venous drainage of pancreas grafts: impact on long-term results. *Am J Transplant*. 2012; 12(1):226-232.
115. Walter M, Jazra M, Kykalos S, Kuehn P, Michalski S, Klein T, et al. 125 cases of duodenoduodenostomy in pancreas transplantation: a single-centre experience of an alternative enteric drainage. *Transpl Int*. 2014; 27(8):805-815.
116. Horneland R, Paulsen V, Lindahl JP, Grzyb K, Eide TJ, Lundin K, et al. Pancreas transplantation with enteroanastomosis to native duodenum poses technical challenges-but offers improved endoscopic access for scheduled biopsies and therapeutic interventions. *Am J Transplant*. 2015; 15(1):242-250.
117. Gruessner AC. 2011 uptodate on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the international pancreas transplant registry (IPTR). *Rev Diabet Stud*. 2011; 8(1):6-16.
118. Jiménez R, Manrique A, Meneu JC, Cambra F, Andrés A, Morales JM, et al. Comparative study of bladder versus enteric drainage in pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 2009; 41(6):2466-2468.
119. Arjona-Sánchez A, Muñoz-Casares FC, Ruiz-Rabelo J, Navarro MD, Lopez-Andreu M, Regueiro JC, et al. Consolidation of enteric drainage for exocrine secretions in simultaneous pancreas-kidney transplant. *Transplant Proc*. 2010; 42(5):1815-1818.
120. Gill IS, Stratta RJ, Taylor RJ, Grune MT, Jerius JT, Sudan D, et al. Correlation of serologic and urinary tests with allograft biopsy in the diagnosis of pancreas rejection. *Transplant Proc*. 1997; 29:673.

121. Spetzler VN, Goldaracena N, Marquez MA, Singh SK, Norgate A, McGilvray ID, et al. Duodenal leaks after pancreas transplantation with enteric drainage – characteristics and risk factors. *Transpl Int.* 2015; 28(6):720-728.
122. Kleespies A, Mikhailov M, Khalil PN, Preissier G, Rentsh M, Arbogast H, et al. Enteric conversion after pancreatic transplantation: resolution of symptoms and long-term results. *Clin Transplant.* 2011; 25(4):549-560.
123. Shokouh-Amiri H, Zibari GB. Portal-endocrine and gastric-exocrine drainage technique in pancreatic transplantation. *Int J Organ Transplant Med.* 2012; 2(2):76-84.
124. Tzvetanov I, D'Amico G, Bejarano-Pineda L, Benedetti E. Robotic-assisted pancreas transplantation: where are we today?. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014; 19(1):80-82.
125. Troppmann C, Gruessner AC, Benedetti E, Papalois BE, Dunn DL, Najarian JS, et al. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: Univariate and multivariate operative and non-operative risk factor analysis. *J Am Coll Surg.* 1996; 182:285-316.
126. Kaplan B, Wang Z, Abecassis MM, Fryer JP, Stuart FP, Kaufman DB. Frequency of hyperkalemia in recipients of simultaneous pancreas and kidney transplants with bladder drainage. *Transplantation.* 1996; 62(8): 1174-1175.
127. Vaidya A, Muthusamy AS, Hadjianastassiou VG, Roy D, Elker DE, Moustafellos P, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: to anticoagulate or not? Is that a question?. *Clin Transplant.* 2007; 21(4):554-557.
128. Scheffert JL, Taber DJ, Pilch NA, Chavin KD, Baliga PK, Bratton CF. Clinical outcomes associated with the early postoperative use of heparin in pancreas transplantation. *Transplantation.* 2014; 97(6):681-685.

129. Vandermeer FQ, Manning MA, Frazier AA, Wong-You-Cheong JJ. Imaging of whole-organ pancreas transplants. *Radiographics*. 2012; 32(2):411-435.
130. Montiel-Casado MC, Fernández-Burgos I, Pérez-Daga JA, Aranda-Narváez JM, Sánchez-Pérez B, González-Sánchez AJ, et al. Impact of blood amylase peak over vascular graft thrombosis in pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 2012; 44(9):2627-2630.
131. Stratta RJ, Taylor RJ, Lowell JA, Byon JS, Cattral M, Langnas AN, et al. Selective use of sandostatin in vascularized pancreas transplantation. *Am J Surg*. 1993; 166(6):598-604.
132. Groth CG. Surgical complications following pancreatic transplantation. En: Carl G Groth editor. *Pancreatic transplantation*. Philadelphia: Sanders Company; 1988. 219-238.
133. Tesi RJ, Henry ML, Elkhammas EA, Davies EA, Ferguson RM. The frequency of rejection episodes with combined kidney-pancreas transplant - the impact on graft survival. *Transplantation*. 1994; 58(4):424-430.
134. Stratta RJ, Farney AC, Rogers J, Orlando G. Immunosuppression for pancreas transplantation with an emphasis on antibody induction strategies: review and perspective. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014; 10(1):117-132.
135. Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia*. 2007; 21(7):1387-1394.
136. Knight RJ, Kerman RH, McKissick E, Lawless A, Podder H, Katz S, et al. A pilot study of immunosuppression minimization after pancreas-kidney transplantation utilizing thymoglobulin induction and sirolimus maintenance therapy. *Transplant Proc*. 2005; 37(8):3538-3541.

137. Stratta RJ, Alloway RR, Lo A, Hodge EE. Risk factors and outcomes analyses at 36 months of a prospective, randomized, multicenter, trial of daclizumab induction in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients. *Transplant Proc.* 2005; 37(8):3527-3530.
138. Fernández-Burgos I, Montiel MC, Pérez-Daga JA, Aranda-Narváez JM, Sánchez-Pérez B, León-Díaz FJ, et al. Induction therapy in simultaneous pancreas-kidney transplantation: thymoglobulin versus basiliximab. *Transplant Proc.* 2015; 47(1):120-122.
139. Stratta RJ, Rogers J, Orlando G, Farooq U, Al-Shraideh Y, Farney AC. 5-year results of a prospective randomized, single-center study of alemtuzumab compared with rabbit antithymocyte globulin induction in simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 2014; 46(6):1928-1931.
140. Elkhannas EA, Yilmaz S, Henry ML, Yenchar J, Bumgardner GL, Pelletier RP, et al. Simultaneous pancreas/kidney transplantation: Comparison of mycophenolate mofetil versus azathioprine. *Transplant Proc.* 1998; 30(2):512.
141. Reddy KS, Stratta RJ, Shokouh-Amiri H, Alloway R, Somerville T, Egidi MF, et al. Simultaneous kidney-pancreas transplantation without antilymphocyte induction. *Transplantation.* 2000; 69(1):49.
142. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Britain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963; 117:659-676.
143. Malaise J, Nakache R, Kahl A, Bechstein W, Langrehr J, Uhl I, et al. Corticosteroid withdrawal in simultaneous pancreas–kidney transplantation: a 3-year report. *Transplant Proc.* 2005; 37(6):2853-2855.

144. Kaufman DB, Leventhal JR, Koffron AJ, Gallon JG, Parker MA, Fryer JP, et al. A prospective study of rapid corticosteroid elimination in simultaneous pancreas-kidney transplantation: comparison of two maintenance immunosuppression protocols: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. *Transplantation*. 2002; 73(2):169-177.
145. Gruessner RW, Sutherland DER, Drangstveit MB, Burke GW, Stock PG. Mycophenolate mofetil in pancreas transplantation. *Transplantation*. 1998; 66(3):318-323.
146. Burke GW, Ciancio G, Alejandro R, Roth D, Ricordi C, Tzakis A, et al. Use of tacrolimus and mycophenolate mofetil for pancreas-kidney transplantation with or without OKT3 induction. *Transplant Proc*. 1998; 30(4):1544-1545.
147. Jiménez C, Morales JM, Loinaz C. Nuevos inmunosupresores en trasplante de órganos abdominales. En: E. Moreno editor. *Actualización en Cirugía del Aparato Digestivo*. Madrid: Jarpyo; 1999. 395-417.
148. Dawidson I, Ar'Rajab A, Lu C, Melone D. Cyclosporine blood levels predict the likelihood of rejection and toxicity after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc*. 1995; 27(1):1324-1326.
149. Gruessner RW, Bartlett ST, Burke GW, et al. Suggested guidelines for the use of tacrolimus in pancreas/kidney transplantation. *Clin Transplant*. 1998; 12:260-262.
150. Bechstein WO, Malaise J, Saudek F, Land W, Fernandez-Cruz L, Margreiter R, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: 1-year results of a large multicenter trial. *Transplantation*. 2004; 77:1221-1228.

151. Dieterle CD, Schmauss S, Veitenhansl M, Gutt B, Illner WD, Land W, et al. Glucose metabolism after pancreas transplantation: Cyclosporine versus tacrolimus. *Transplantation*. 2004; 77(10):1561-1565.
152. Salazar A, McAlister VC, Kiberd BA, Bitter-Suermann H, Al-Kerithy MF, MacDonald AS. Sirolimus-tacrolimus combination for combined kidney-pancreas transplantation: Effect on renal function. *Transplant Proc*. 2001; 33(1-2):1038-1039.
153. Sutherland DER. Immunosuppression for clinical pancreas transplantation. *Clin Transplant*. 1991; 5:549-553.
154. Stratta RJ, Shokouh-Amiri MH, Egidi MF, Grewal HP, Lo A, Kizilisik AT, et al. Long-term experience with simultaneous kidney-pancreas transplantation with portal-enteric drainage and tacrolimus / mycophenolate mofetil-based immunosuppression. *Clin Transplant*. 2003; 17(Suppl. 9):69-77.
155. Farney AC, Doares W, Rogers J, Singh R, Hartmann E, Hart L, et al. A randomized trial of alemtuzumab versus antithymocyte globulin induction in renal and pancreas transplantation. *Transplantation*. 2009; 88(6):810-819.
156. Kandaswamy R, Skeans Ma, Gustafson SK, Carrico RJ, Tyler KH, Israni AK, et al. OPTN/SRTR 2013 annual data report: pancreas. *Am J Transplant*. 2015; 15(suppl 2):1-20.
157. Stratta RJ, Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, Reddy KS, Egidi MF, Grewal HP. Allograft pancreatectomy after pancreas transplantation with systemic-bladder versus portal-enteric drainage. *Clin Transplant*. 1999; 13:465-472.
158. Kawechi D, Kwiatkowski A, Sawicka-Grzelak A, Durlik M, Mlynarczyk G, Chmura A. Bacterial and fungal infections in the early post-transplantation



- period after simultaneous pancreas-kidney transplantation: etiological agents and their susceptibility. *Transplant Proc.* 2014; 46(8):2802-2805.
159. Hakim NS, Gruessner AC, Papalois BE, Troppmann C, Dunn DL, Sutherland DE, et al. Duodenal complications in bladder-drained pancreas transplantation. *Surgery.* 1997; 121:618-624.
160. Humar A, Kandaswamy R, Granger D, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE. Decreased surgical risks of pancreas transplantation in the modern era. *Ann Surg.* 2000; 231:269-275.
161. Douzdzian V, Abecassis M, Cooper JL, Smith JL, Corry J. Incidence, management and significance of surgical complications after pancreas transplantation. *Surg Gynecol Obstet.* 1993; 177:451-456.
162. Troppmann C, Gruessner AC, Dunn DL, Sutherland DE, Gruessner RW. Surgical complications requiring early relaparotomy after pancreas transplantation. A multivariate risk factor and economic impact analysis of the ciclosporine era. *Ann Surg.* 1998; 227:255-268.
163. Moya-Herraiz A, Muñoz-Bellvis L, Ferrer-Fábrega J, Manrique A, Pérez-Daga JA, Muñoz-Casares C, et al. Estudio cooperativo del grupo español de trasplante de páncreas (GETP): complicaciones quirúrgicas. *Cir Esp.* 2015; 93(5):300-306.
164. Schaarpherder AF, Van Oosterhout EC, Bode PJ, Van der Woude FJ, Lemkes HH, Gooszen HG. Pancreatic graft survival after arterial thrombosis in simultaneous renal-pancreatic transplantation. *Clin Transplant.* 1993; 7:37-42.
165. Fernández-Cruz L, Gilabert R, Sabater L, Saenz A, Astudillo E. Pancreas graft thrombosis: Prompt diagnosis and immediate trombectomy or retransplantation. *Clin Transplant.* 1993; 7:230-234.

166. Troppmann C, Dunn DL, Najarian JS, Sutherland DE, Gruessner AC, Gruessner RW. Operative reintervention following early complications after pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 1994; 26(2):454.
167. Steurer W, Tabbi MG, Bonatti H, Spechtenhauser B, Ollinger R, Margreiter R, et al. Stapler duodenojejunostomy reduces intraabdominal infection after combined pancreas kidney transplantation as compared with hand-sawn anastomosis. *Transplant Proc.* 2002; 34(8):3357-3360.
168. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE. Technical failures after pancreas transplants: why grafts fail and the risk factors- A multivariate analysis. *Transplantation.* 2004; 78:1188-1192.
169. Grewal HP, Garland L, Novak, Gaber L, Tolley EA, Gaber O. Risk factors for postimplantation pancreatitis and pancreatic thrombosis in pancreas transplant recipients. *Transplantation.* 1993; 56:609-612.
170. Hopt UT, Büsing M, Schareck W, Pfeffer F, Blumenstock I, Nader A, et al. Prevention of early postoperative graft thrombosis in pancreatic transplantation. *Transplant Proc.* 1993; 25(4):2607-2608.
171. Wright FH, Wright C, Ames SA, Smith JL, Corry RJ. Pancreatic allograft thrombosis: donor and retrieval factors and early postperfusion graft function. *Transplant Proc.* 1990; 22(2):439-441.
172. Keck T, Banafsche R, Werner J, Gebhard MM, Herfarth C, Klar E. Desmopressin impairs microcirculation in donor pancreas and early graft function after experimental pancreas transplantation. *Transplantation.* 2001; 72:202-209.
173. Tydén G, Groth CG. Pancreas transplantation. En: Makowka L. The handbook of transplantation management. Austin: Landes Company; 1991. 300-321.

174. Morelli L, Di Candio G, Campatelli A, Vistoli F, Del Chiaro M, Balzano E, et al. Role of color doppler sonography in post-transplant surveillance of vascular complications involving pancreatic allografts. *J Ultrasound*. 2008; 11(1):18-21.
175. Tolat PP, Foley WD, Jhonson C, Hohenwarter MD, Quiroz FA. Pancreas transplant imaging: how do it. *Radiology*. 2015; 275(1):14-27.
176. Hagspiel KD, Nandalur K, Pruett TL, Leung DA, Angle JF, Spinosa DJ, et al. Evaluation of vascular complications of pancreas transplantation with high-spatial-resolution contrast-enhanced MR angiography. *Radiology*. 2007; 242(2):590-599.
177. Boudreaux JP, Corry RJ, Dickerman R, Sutherland DE. Combined experience with immediate pancreas retransplantation. *Transplant Proc*. 1991; 23:1628-1629.
178. Gilabert R, Fernández-Cruz L, Real MI, Ricart MJ, Astudillo E, Montana X. Treatment and outcome of pancreatic venous graft thrombosis after kidney-pancreas transplantation. *Br J Surg*. 2002; 89: 355-360.
179. Tydén G, Calissendorff B, Billing H, Tibell A, Linder R. The vascular supply in human pancreaticoduodenal grafts: An angiographic study. *Transplant Proc*. 1990; 22(2):593.
180. Sakopoulos AMG, Leapman SB, Pescovitz MD. Iliac artery bladder fistula: A late complication of rejected pancreas transplants with bladder drainage. *Transplant Proc*. 1995; 27:3008-3009.
181. Fernández JA, Robles R, Ramirez P, Bueno FS, Rodriguez JM, Lujan JA, et al. Arterioenteric fistula due to cytomegalovirus infection after pancreas transplantation. *Transplantation*. 2001; 72(2):966-968.

182. Verni MP, Leone JP, DeRoover A. Pseudoaneurism of the Y-graft/iliac artery anastomosis following pancreas transplantation: A case report and review of the literature. *Clin Transplant*. 2001; 15:72-76.
183. Abdel-Aal AK, Elsayed A, Saddekni S, Hamed MF, Young C. Endovascular treatment of pancreatic allograft transplant arteriovenous fistula using amplatzer vascular plug 2. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014; 37(3):819-824.
184. Cron DC, Coleman DM, Sheetz KH, Englesbe MJ, Waits SA. Aneurysms in abdominal organ transplant recipients. *J Vasc Surg*. 2014; 59(3):594-598.
185. Hesse UJ, Sutherland DER, Simmons RL, Najarian JS. Intraabdominal infections in pancreas transplant recipients. *Ann Surg*. 1986; 203(2):153-162.
186. Everett JE, Wahoff DC, Statz C, Gillingham KJ, Gruessner AC, Gruessner RW, et al. Characterization and impact of wound infection after pancreas transplantation. *Arch Surg*. 1994; 129:1310-1317.
187. Hanish SI, Petersen RP, Collins BH, Tuttle-Newhall J, Marroquin CE, Kuo PC. Obesity predicts increased overall complications following pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 2005; 37(8):3564-3566.
188. Knight RJ, Bodian C, Rodríguez-Laiz G, Guy SR, Fishbein TM. Risk factors for intra-abdominal infection after pancreas transplantation. *Am J Surg*. 2000; 179:99-102.
189. Goodman J, Tai Becker Y. Pancreas surgical complication. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009; 14:85-89.
190. Humar A, Kandaswamy R, Drangstveit MB, Parr E, Gruessner AG, Sutherland DE. Prolonged preservation increases surgical complications after pancreas transplants. *Surgery*. 2000; 127(5):545-551.

191. Malaise J, Steurer W, Koenigsrainer A, Mark W, Margreiter R, Van Ophem D, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in a large multicenter study: surgical complications. *Transplant Proc.* 2005; 37:2859-2860.
192. Pirsch JD, Odorico JS, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Becker BN, Sollinger HW. Posttransplant infection in enteric versus bladder-drained simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998; 66:1746-1750.
193. Reddy KS, Stratta RJ, Shokouh-Amiri MH, Alloway R, Egidi MF, Gaber AO. Surgical complications after pancreas transplantation with portal-enteric drainage. *J Am Coll Surg.* 1999; 189:305-313.
194. Sethi PS, Elkhammas EA, Pollifrone DL, Henry ML, Ferguson RM. High intravesical pressures and related urologic complications in simultaneous kidney/pancreas transplant recipients. *Transplant Proc.* 1995; 27(6):3085-3086.
195. Heredia EN, Ricart MJ, Astudillo E, López-Boado M, Delgado S, Amador A, et al. Pancreas transplantation with enteric drainage: duodenal segmental leak. *Transplant Proc.* 2002;34:215.
196. Nath DS, Gruessner AC, Kandaswamy R, Gruessner RW, Sutherland DER, Humar A. Late anastomotic leaks in pancreas transplant recipients- clinical characteristics and predisposing factors. *Clin Transplant.* 2005; 19:220-224.
197. Wengrovitz M, Jarowenko MV, Gifford RR, Shtin AG, Mandell MJ, Yang HC. Stone formation as a cause of allograft pancreatitis in the recipient of a combined kidney and pancreas transplant. *Clin Transplant.* 1990; 4:117-119.
198. Esterl RM, Gupta N, Reese JC, Patel BK, Fairchild RB, Solomon H. Pancreaticocystostomy revision for obstructive pancreatitis and pancreatic fistula after segmental pancreatic transplantation. *Clin Transplant.* 1996; 10:287-293.

199. Klasesn DK, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Cangro CB, Fink JC, Bartlett ST. CMV allograft pancreatitis: diagnosis, treatment, and histological features. *Transplantation*. 2000; 69(9):1968-1971.
200. Burton FR, Garvin PJ, Joshi SN. Human pancreatic graft fistula exocrine suppression by oral pancreatic enzymes. *Transplantation*. 1989; 47:888-891.
201. Singh RP, Vrakas G, Hayek S, Hayek S, Anam S, Aqueel M, et al. Clinically significant peripancreatic fluid collections after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation*. 2013; 95(10):1263-1269.
202. Kubota K, Reinholt FP, Tyden G, Groth CG. Pancreatic juice cytology for monitoring pancreatic grafts in the early postoperative period. *Transplant Int*. 1992; 5:133-138.
203. Barone GW, Webb JW, Hudec W. The enteric drained pancreas transplants: Another potential source of gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93:1369-1371.
204. Medina J, Morales JM, Blanco M, Aguirre JF, Andrés A, Díaz R, et al. Urological complications after simultaneous pancreas-kidney trasnplantation. *Transplant Proc*. 2009; 41(6):2457-2459.
205. Hickey DP, Bakthavatsalam R, Bannon CA, O'Malley K, Corr J, Little DM. Urological complications of pancreatic transplantation. *J Urol*. 1997; 157:2042-2048.
206. Marsh CL, Forg P. The diagnosis and management of urologic complications in nonrenal transplant recipients. *Sem Urol*. 1994; 12:233-250.
207. Ciancio G, Burke GW, Nery JR, Coker D, Miller J. Urethritis/dysuria after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant*. 1996; 10:67-70.

208. See WA, Smith JL. Urinary levels of activated trypsin in whole-organ pancreas transplant patients with duodenocystostomies. *Transplantation* 1991; 52:630-633.
209. See WA, Smith JL. Urinary trypsin levels observed in pancreas transplants patients with duodenocystostomies promote in vitro fibrinolysis and in vivo bacterial adherence to urothelial surfaces. *Urol Res.* 1992; 20:409-413.
210. Rhee BK, Bretan PN Jr, Stoller ML. Urolithiasis in renal and combined pancreas/renal transplant recipients. *J Urol.* 1999; 161:1458-1462.
211. Taylor RJ, Mays SD, Grothe TJ, Stratta RJ. Correlation of preoperative complications following pancreas transplantation. *J Urol.* 1993; 150: 1185-1188.
212. Lumbreras C, Fernández I, Velosa J, Munn S, Sterioff S, Paya CV. Infectious complications following pancreatic transplantation: Incidence, microbiological and clinical characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis.* 1995; 20:514-520.
213. Smets YF, Van der Pijl JW, Van Dissel JT, Ringers J, de Fijter JW, Lemkes HH. Infectious disease complications of simultaneous pancreas kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12(4): 764-771.
214. Lapchik MS, Castelo-Filho A, Pestana JO, Silva Filho AP, Wey SB. Risk factors for nosocomial urinary tract and postoperative wound infections in renal transplant patients: A matched-pair case-control study. *J Urol.* 1992; 147(4): 994-998.
215. Benedetti E, Troppmann C, Gruessner AC, Sutherland DE, Dunn DL, Gruessner RW. Pancreas graft loss caused by intra-abdominal infection. A risk factor for a subsequent pancreas retransplantation. *Arch Surg.* 1996; 131:1054-1060.

216. Sinnot JT, Emmanuel PJ. Mycobacterial infections in the transplant patient. *Sem Respir Infect.* 1990; 5:65-73.
217. Paya CV. Fungal infections in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis.* 1993; 16:677-688.
218. Kusne S, Torre-Cisneros J, Manez R, Irish W, Martin M, Fung J, et al. Factors associated with invasive lung aspergillosis and the significance of positive *Aspergillus* culture after liver transplantation. *J Infect Dis.* 1992; 166(6):1379-1383.
219. Jiménez C, Lumbreras C, Aguado JM, Loinaz C, Paseiro G, Andrés A, et al. Successful treatment of mucor infection after liver or pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 2002; 73(3):476-480.
220. Dallman MJ. Immunobiology of graft rejection. In: *Transplantation*. Ginns LC, Cosimi AB, Morris PJ, eds. Philadelphia: Blackwell Science; 1988:23-42.
221. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Klassen DK, Racusen LC, Hoehn-Saric EW, Weir MR. Evaluation of pancreas transplant needle biopsy: Reproducibility and revision of histologic grading system. *Transplantation.* 1997; 63(11):1579-1586.
222. Freise CE, Hirose R, Feng S, kang S, Stock PG. Minimal rejection with a steroid sparing protocol in simultaneous pancreas kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2002; 2(suppl 3):203.
223. Sutherland DE, Dunn DL, Goetz FC, Kennedy W, Ramsay RC, Steffes MW. A 10-year experience with 290 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg.* 1989; 210(3):274-285.



224. Sollinger HW, D'Alessandro AM, Stratta RJ, Pirsch JD, Kalayoglu M, Belzer FO. Combined kidney-pancreas transplantation with pancreaticocystostomy. *Transplant Proc.* 1989; 21:2837-2838.
225. Douzdzian V, Cooper JL, Abecassis MM, Corry RJ. Markers for pancreatic allograft rejection: comparison of serum anodal trypsinogen, serum amylase, serum creatinine and urinary amylase. *Clin Transplant.* 1994; 8:79-82.
226. Benedetti E, Najarian JS, Sutherland DER, Nakhleh RE, Troppmann C, Hakim NS et al. Correlation between cystoscopic biopsy results and hypoamylasuria in bladder-drained pancreas transplants. *Surgery.* 1995; 118(5):864-872.
227. Nghiem DD, Cottingham EM, Corry RJ. Physiologic studies of urinary drained pancreaticoduodenal grafts in humans. *J Surg Res.* 1990; 48:72-77.
228. Ghorbani A, Shafiee-Nick R. Pathological consequences of C-peptide deficiency in insulin-dependent diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015; 6(1):145-150.
229. Niederhaus SV, Levenson GE, Lorentzen DF, Robillard DJ, Sollinger HW, Pirsch JD, et al. Acute cellular and antibody-mediated rejection of the pancreas allograft: incidence, risk factors and outcomes. *Am J Transplant.* 2013; 13(11):2945-2955.
230. Sugitani A, Egidi F, Gritsch HA, Corry RJ. Serum lipase as a marker for pancreatic allograft rejection. *Transplant Proc.* 1998; 30(2):645.
231. Padamitriou JC, Drachenberg CB, Wiland A, Klassen DK, Fink J, Weir MR, et al. Histologic grading of acute allograft rejection in pancreas needle biopsy: correlation to serum enzymes, glycemia, and response to immunosuppressive treatment. *Transplantation.* 1998; 66(12):1741-1745.

232. Gill IS, Stratta RJ, Taylor MT, Grune MT, Jerius JT, Sudan D. Correlation of serologic and urinary tests with allograft biopsy in the diagnosis of pancreas rejection. *Transplant Proc.* 1997; 29(1-2):673.
233. Bartlett ST, Schweitzer EJ, Johnson LB, Kuo PC, Papadimitriou JC, Drachenberg CB, et al. Equivalent success of simultaneous pancreas kidney and solitary pancreas transplantation. A prospective trial of tacrolimus immunosuppression with percutaneous biopsy. *Ann Surg.* 1996; 224(4): 449-452.
234. Laftavi MR, Gruessner AC, Bland BJ, Foshager M, Walsh JW, Sutherland DE, et al. Diagnosis of pancreas rejection: cystoscopic transduodenal versus percutaneous computed tomography scan-guided biopsy. *Transplantation* 1998; 65(4):528-532.
235. Lee BC, McGahan JP, Perez RV, Boone JM. The role of percutaneous biopsy in detection of pancreatic transplant rejection. *Clin Transplant.* 2000; 14(5):493-498.
236. Kayler LK, Merion RM, Rudich SM, Punch JD, Magee JC, Maraschio MA, et al. Evaluation of pancreatic allograft dysfunction by laparoscopic biopsy. *Transplantation.* 2002; 74(9):1287-1289.
237. Morelli L, Di Candio G, Campatelli A, Vistoli F, Del Chiaro M, Balzano E, et al. Role of color doppler sonography in post-transplant surveillance of vascular complications involving pancreatic allografts. *J Ultraosund.* 2008; 11(1):18-21.
238. Brayman K, Morel P, Chau C, Stevens B, Goetz FC, Sutherland DE. Influence of rejection episodes on the relationship between exocrine and endocrine function in bladder-drained pancreas transplant. *Transplant Proc.* 1992; 24(3):921-923.

239. Nakleh RE, Gruessner RW. Ischemia due to vascular rejection causes islet loss after pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 1998; 30(2): 539-540.
240. Barrou B, Barrou Z, Gruessner A, Munns KC, Gruessner RW, Sutherland DE. Probability of retaining endocrine function (insulin independence) after definitive loss of exocrine function in bladder-drained pancreas transplants. *Transplant Proc.* 1994; 26(2):473-474.
241. Ciancio G, Burke GW, Roth D, Niller J. Use of intravenous FK506 to treat acute rejection in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients on maintenance oral FK506. *Transplantation.* 1997; 63(5):785-788.
242. Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Pirsh JD. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Ann Surg.* 1998; 228(3):284-296.
243. Troppman C. Nonimmunologic endocrine graft dysfunction. En: *Transplantation of the pancreas.* Gruessner RWG, Sutherland DER, eds. Minneapolis. Springer-Verlag, 2004;249-252.
244. Troppmann C, Gruessner AC, Papalois BE, Sutherland DE, Matas AJ, Benedetti E, et al. Delayed endocrine pancreas graft function after simultaneous pancreas-kidney transplantation. Incidence, risk factors, and impact on long-term outcome. *Transplantation.* 1996; 61(9):1323-1330.
245. Nghiem DD, Hsia S, Schlosser JD, Nghiem HG. Delayed endocrine graft function: Truth or myth? *Transplant Proc.* 1998; 30:284.
246. Weide LG, Stratta RJ, Cushing K, Groggel G. Elevated fasting pro-insulin levels as a marker for impaired function after pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 1997; 29(1-2):678.

247. Barone GW, Henry ML, Elkhammas EA, Osei K, Tesi RJ, Ferguson RM. Pancreatic exocrine “burnout” following pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 1992; 24(3):831-832.
248. Redmon JB, Teuscher AU, Robertson RP. Hypoglycemia after pancreas transplantation. *Diabetes Care.* 1998; 21:1944-1950.
249. Donegan D, Hickey DP, Smith D. Hypoglycemia after simultaneous pancreas-kidney transplant: fact or factitious?. *Pancreas.* 2012; 41(6):974-976.
250. Diem P, Abid M, Redmon JB, Sutherland DE, Robertson RP. Systemic venous drainage of pancreas allografts as independent cause of hyperinsulinemia in type I diabetic recipients. *Diabetes.* 1990; 39:534-540.
251. Kendall DM, Rooney DP, Smets YF, Salazar Bolding L, Robertson RP. Pancreas transplantation restores epinephrine response and symptom recognition during hypoglycemia in patients with long-standing type I diabetes and autonomic neuropathy. *Diabetes.* 1997; 46(2):249-257.
252. Semakula C, Pambuccian S, Gruessner R, Kendall D, Pittenger G, Vinik A, et al. Clinical case seminar: Hypoglycemia after pancreas transplantation: association with allograft nesidiodyplasia and expression of islet neogenesis-associated peptide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(8):3548-3554.
253. Tyden G, Reinholt FP, Sundkvist G, Bolinder J. Recurrence of autoimmune diabetes mellitus in recipients of cadaveric pancreatic grafts. *N Engl J Med.* 1996; 335:860-863.
254. Bosi E, Bottazzo GF, Secchi A, Pozza G, Shattock M, Saunders A, et al. Islet cell autoimmunity in type 1 diabetes patients after HLA-mismatched pancreas transplantation. *Diabetes* 1989; 38(Suppl 1):82-84.

255. Martins LS. Autoimmune diabetes recurrence should be routinely monitored after pancreas transplantation. *World J Transplant*. 2014; 4(3):183-187.
256. Gruessner RWG, Sutherland DER, Gruessner A. Mortality assessment for pancreas transplants. *Am J Transplant* 2004; 4:2018-2026.
257. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*. 2003; 349(24):2326-2333.
258. Mai ML, Ahsan N, Gonwa T. The long-term management of pancreas transplantation. *Transplantation*. 2006; 82:991-1003.
259. Meador TL, Krebs TL, Cheong JJ, Daly B, Keay S, Bartlett S. Imaging features of posttransplantation lymphoproliferative disorder in pancreas transplant recipients. *Am J Roentgenol*. 2000; 174(1):121-124.
260. Marthinenghi S, Dell'Antonio G, Secchi A, Di Carlo V, Pozza G. Cancer arising after pancreas and/or kidney transplantation in a series of 99 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1997; 20(3):272-275.
261. Humar A, Khwaja K, Ramcharan T, Asolati M, Kandaswamy R, Gruessner RW, et al. Chronic rejection: the next major challenge for pancreas transplant recipients. *Transplantation*. 2003; 76(6):918-923.
262. Stratta RJ, Sudan R, Sudan D. Long-term outcomes in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients. *Transplant Proc*. 1998; 30:1564-1565.
263. Sudan D, Sudan R, Stratta R. Long-term outcome of simultaneous kidney-pancreas transplantation. Analysis of 61 patients with more than 5 years follow-up. *Transplantation* 2000; 69:550-555.
264. McCauley J, Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP, Vivas C, Jain A, et al. Long-term lipid metabolism in combined kidney-pancreas transplant recipients

- under tacrolimus immunosuppression. *Transplant Proc.* 2001; 33(1-2):1698-1699.
265. Gnudi L. Cellular and molecular mechanisms of diabetic glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(7):2642-2649.
266. Mauer SM, Goetz FC, McHugh LE, et al. Long-term study of normal kidneys transplanted into patients with type I diabetes. *Diabetes* 1989; 38:516-523.
267. Fioretto P, Mauer M. Effects of pancreas transplantation on the prevention and reversal of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol.* 2011; 170:237-246.
268. Mauer M, Fioretto P. Pancreas transplantation and reversal of diabetic nephropathy lesions. *Med Clin North Am.* 2013; 97(1):109-114.
269. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMetes DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol.* 1984; 102(4):527-532.
270. Koznarová R, Saudek F, Sosna T, Adamec M, Jedináková T, Boucek P, et al. Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. *Cell Transplant.* 2000; 9(6):903-908.
271. Ulbig M, Kampik A, Thureau S, Landgraf R, Land W. Long-term follow-up of diabetic retinopathy for up to 71 months after combined renal and pancreatic transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1991; 229(3):242-245.
272. Kennedy WR, Navarro X, Sutherland DE. Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. *Neurology.* 1995; 45(4):773-780.
273. Navarro X, Sutherland DE, Kennedy WR. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol.* 1997; 42(5):727-736.

274. Allen RD, Al-Harbi IS, Morris JG, Clouston PD, O'Connell PJ, Chapman JR, et al. Diabetic neuropathy after pancreas transplantation: Determinants of recovery. *Transplantation*. 1997;63(6):830-838.
275. Solders G, Tydén G, Persson A, Groth CG. Improvement of nerve conduction in diabetic neuropathy. A follow-up study 4 yr after combined pancreatic and renal transplantation. *Diabetes*. 1992; 41(8):946-951.
276. O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med*. 1991; 79(290):495-502.
277. Page MB, Watkins PJ. Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet*. 1978;1:14-16.
278. Gaber AO, Oxley D, Karas J, Cardoso S, Hathaway D, Shokouh-Amiri MH, et al. Changes in gastric emptying in recipients of successful combined pancreas-kidney transplants. *Dig Dis*. 1991; 9(6):437-443.
279. Navarro X, Kennedy WR, Loewenson RB, Sutherland DE. Influence of pancreas transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction, and mortality in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1990; 39(7):802-806.
280. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation*. 2001; 71(1):82-90.
281. Manske CL, Wilson RF, Wang Y, Thomas W. Prevalence of, and risk factors for, angiographically determined coronary artery disease in type I-diabetic patients with nephropathy. *Arch Intern Med*. 1992; 152(2):2450-2455.
282. Manske CL, Wilson FR, Wang Y, Thomas W. Atherosclerotic vascular complications in diabetic transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 1997; 29(4):601-607.

283. Fiorina P, La Rocca E, Venturini M, Minicucci F, Fermo I, Paroni R, et al. Effects of kidney-pancreas transplantation on atherosclerotic risk factors and endothelial function in patients with uremia and type I diabetes. *Diabetes*. 2001; 50(3):496-501.
284. Jukema JW, Smets YF, van der Pijl JW, Zwinderman AH, Vliegen HW, Ringers J, et al. Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on progression of coronary atherosclerosis in patients with end-stage renal failure due to type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002; 25(5):906-911.
285. La Rocca E, Fiorina P, Astorri E, Rossetti C, Lucignani G, Fazio F, et al. Patient survival and cardiovascular events after kidney-pancreas transplantation: comparison with kidney transplantation alone in uremic IDDM patients. *Cell Transplant*. 2000; 9(6):929-932.
286. Biesenbach G, Königsrainer A, Gross C, Margreiter R. Progression of macrovascular disease is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. *Transpl Int*. 2005; 18(9):1054-1060.
287. Naf S, Ricart MJ, Recasens M, Astudillo E, Fernández-Cruz L, Esmatjes E. Macrovascular events after kidney-pancreas transplantation in type 1 diabetic patients. *Transplant Proc*. 2003; 35(5):2019-2020.
288. Elliott MD, Kapoor A, Parker MA, Kaufman DB, Bonow RO, Gheorghiade M. Improvement in hypertension in patients with diabetes mellitus after kidney/pancreas transplantation. *Circulation*. 2001;104(5): 563-569.
289. Morrissey PE, Shaffer D, Monaco AP, Conway P, Madras PN. Peripheral vascular disease after kidney-pancreas transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. *Arch Surg*. 1997;132(4): 358-361.



290. Nordén G, Carloström J, Wramner L, Nyberg G. Macrovascular disease after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2004; 18(4):372-376.
291. Gross CR, Limwattananon C, Matthees B, Zehrer JL, Savik K. Impact of transplantation on quality of life in patients with diabetes and renal dysfunction. *Transplantation*. 2000; 70(12):1736-1746.
292. Martins LS, Outerelo C, Malheiro J, Fonseca IM, Henriques AC, Dias LS, et al. Health-related quality of the life may improve after transplantation in pancreas-kidney recipients. *Clin Transplant*. 2015; 29(3):242-251.
293. Pérez M, Rodríguez A, Valdés F. Diálisis peritoneal antes del trasplante renal ¿procedimiento de elección o factor de riesgo?. *Nefrología*. 2000; 20(3):202-208.
294. Rufino JM, García C, Vega N, Macía N, Hernández D, Rodríguez A, et al. Diálisis peritoneal actual comparada con hemodiálisis: análisis de supervivencia a medio plazo en pacientes incidentes en diálisis en la Comunidad Canaria en los últimos años. *Nefrología*. 2011; 31(2):174-178.
295. Schenker P, Vonend O, Ertas N, Wunsch A, Viebahn R. Preprocurement pancreas allocation suitability score does not correlate with long-term pancreas graft survival. *Transplant Proc*. 2010; 42(1):178-180.
296. Maglione M, Ploeg RJ, Friend PJ. Donor risk factors, retrieval technique, preservation and ischemia/reperfusion injury in pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013; 18(1):83-88.
297. Tomimaru Y, Ito T, Kawamoto K, Hama N, Wada H, Kobayashi S, et al. Clinical outcome of pancreas transplantation from marginal donors in Japan. *Transplant Proc*. 2014; 46(3):954-957.

298. Deboudt C, Branchereau J, Luyckx F, Rigaud J, Glemain P, Blancho G, et al. Pancreas transplantation and venous thrombosis: Multivariate analysis of risk factors. *Prog Urol*. 2012; 22(7):402-407.
299. Sampaio MS, Reddy PN, Kuo HT, Poommipanit N, Cho YW, Shah T, et al. Obesity was associated with inferior outcomes in simultaneous pancreas kidney transplant. *Transplantation*. 2010; 89(9):1117-1125.
300. Afaneh C, Rich BS, Aull MJ, Hartono C, Leiser DB, Kapur S. Pancreas transplantation: does age increase morbidity?. *J Transplant*. 2011. doi: 10.1155/2011/596801.
301. Ramessur S, Kanellis J, Polkinghorne KR, Saunderson AC, Mulley WR. Early pancreas allograft thrombosis. *Clin Transplant*. 2013; 27(3):410-416.
302. Bédar B, Niclauss N, Jannot AS, Andres A, Toso C, Morel P, et al. Impact of recipient body mass index on short-term and long-term survival of pancreatic grafts. *Transplantation*. 2015; 99(1):94-99.
303. Jiménez C, Manrique A, Herrero ML, Meneu JC, Abradelo M, Gutiérrez E, et al. Incidence of pancreas graft thrombosis in portoiliac and portocaval venous anastomosis. *Transplant Proc*. 2005; 37:3977-3978.
304. Martins LS, Malheiro J, Pedrosa S, Almeida M, Dias L, Henriques AC, et al. Pancreas-Kidney transplantation: Impact of dialysis modality on the outcome. *Transpl Int*. 2015; 28(8):972-979.
305. Neretljak I, Mihovilović K, Kovacević-Vojtusek I, Vidas Z, Jurenec F, Knotek M. Effect of pretransplant dialysis modality on incidence of early posttransplant infections in kidney recipients. *Acta Med Croatica*. 2011; 65(Suppl 3):58-62.
306. Fasola CG, Netto GJ, Jennings LW, Christensen LL, Molmenti EP, Sanchez EQ, et al. Recurrence of hepatitis C in liver transplant recipients treated with

- mycophenolate mofetil. Transplant Proc. 2002; 34(5):1563-1564.
307. Guitián A, Alonso A. Rechazo agudo en el injerto pancreático. Nefrología. 2010; 30(3):374-376.
308. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. Clin Transplant. 2005;19(4):433-455.